

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I  
PROF. DR. M. MÜLLER-SCHILLING  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**RETROSPEKTIVE EVALUATION VON PATIENTEN  
MIT NEUROENDOKRINEN TUMOREN UND KARZINOMEN  
DES PANKREAS, DES MAGENS UND DES DUODENUMS  
AN DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Katharina Wiedmann

2012

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	PD Dr. med. Esther Endlicher
2. Berichterstatter:	PD Dr. med. Stefan Farkas
Tag der mündlichen Prüfung:	06. März 2013

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	1
1.1 Definition	1
1.2 Historischer Hintergrund	1
1.3 Epidemiologie	3
1.4 Symptomatik und Diagnostik	4
1.5 Therapeutische Verfahren	8
1.6 Ziel dieser Arbeit	14
<b>2. Patienten und Methode</b>	15
2.1 Patientenkollektiv	15
2.2 Datenerhebung	17
2.3 Klassifikationen	17
2.4 Statistik	19
<b>3. Ergebnisse</b>	21
3.1 Neuroendokrine Tumore des Pankreas	21
3.1.1 Allgemeine Daten	21
3.1.2 Funktionell inaktive Pankreastumore	21
3.1.3 Funktionell aktive Pankreastumore	35
3.1.3.1 Insulinom	35
3.1.3.2 Gastrinom	43
3.1.3.3 Glukagonom	47
3.1.3.4 Serotonin-produzierender Tumor mit Karzinoid-Syndrom	51
3.2 Neuroendokrine Tumore des Magens	53
3.3 Neuroendokrine Tumore des Duodenums	63
3.3.1 Funktionell inaktive NET des Duodenums	63
3.3.2 Funktionell aktive NET des Duodenums – Gastrinom (Kasuistik)	69
<b>4. Diskussion</b>	72
4.1 Epidemiologie, Charakteristika und Klinik der NET	72
4.2 Diagnostik	82
4.3 Therapie	90
4.4 Prognostisch ungünstige Faktoren	99
4.5 Klassifikationen	99
<b>5. Zusammenfassung</b>	106

6.	<b>Verzeichnisse</b> .....	108
6.1	Abbildungsverzeichnis .....	108
6.2	Tabellenverzeichnis .....	108
6.3	Abkürzungsverzeichnis .....	112
7.	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	116
8.	<b>Anhang</b> .....	125
8.1	Klassifikationen .....	125
8.2	Definitionen .....	133
8.3	Studienergebnisse der Multi-Targeted-Therapy .....	134

## **1. Einleitung**

### **1.1 Definition**

Neuroendokrine Tumore (NET) gehen von Zellen des disseminierten neuroendokrinen Systems aus und gehören zu einer selten diagnostizierten und sehr heterogenen Gruppe von Tumoren [1]. Diese Zellen kommen einzeln oder in kleinen Gruppen verstreut im Bereich der Bronchien, des Magens und Darms, des Pankreas, der Gallenwege, des Urogenitaltraktes und der Haut vor [1]. Am häufigsten befinden sie sich im Gastrointestinaltrakt [1]. Die meisten neuroendokrinen Tumore treten sporadisch auf. Es kann allerdings auch eine erbliche Disposition vorliegen wie zum Beispiel beim Syndrom der multiplen endokrinen Neoplasie I (MEN I), beim von Hippel-Lindau-Syndrom und bei der Neurofibromatose Typ I [2-4].

### **1.2 Historischer Hintergrund**

Mit den Fortschritten in der Mikroskopie konnten im späten 19. Jahrhundert die ersten „neuroendokrinen“ Zellen an Hand ihres typischen lichtmikroskopischen Bildes beschrieben werden [5, 6]. Dabei entdeckte Langerhans 1869 die nestförmig gelagerten Zellen (Inselzellen) im Pankreas und Heidenhein und Kulschitzky ähnliche Zellformationen, die sog. enterochromaffinen („Kulschitzky“-) Zellen, in der intestinalen beziehungsweise bronchialen Mukosa (Übersicht in [6]).

Ab 1891 wies man im Bereich des Pankreas Tumore nach, die von den Langerhanszellen ausgingen, und beschrieb sie als Inselzelltumore [7]. 1927 stellten Wilder et al. einen Zusammenhang zwischen den Symptomen einer Hypoglykämie und dem Vorkommen eines Inselzellkarzinoms mit Lebermetastasen her (Zitat aus [7]). Um zu beweisen, dass die Hypoglykämie auf eine Insulinproduktion durch die Tumorzellen zurückzuführen war, entnahmen sie dabei aus der Metastase eine Probe und injizierten sie als Extrakt Kaninchen. Deren Blutglucosespiegel senkte sich daraufhin [7]. Nach diesem Zusammenhang teilten Duff und Murray 1942 hundert Patienten retrospektiv in funktionell aktive (Insulin produzierende) und funktionell inaktive Tumore der Bauchspeicheldrüse ein [7]. In der Folgezeit wurden weitere hormonproduzierende Inselzelltumoren neben dem Insulinom gefunden. So wurden

zum Beispiel 1955 von Zollinger und Ellison die ersten Gastrinome, 1980 von Bloom und Polak und 1983 von Capella et al. VIPome, 1966 von McGavan und 1974 von Mallinson et al. Glukagonome beschrieben (Zusammenfassung aus [7]).

Den Begriff „Karzinoid“ führte Siegfried Oberndorfer unabhängig von den Inselzelltumoren 1907 für Tumoren ein, die sich durch Karzinom-ähnliches aber gutartiges Wachstum auszeichneten und sich dadurch von den Karzinomen des Magen-Darm-Traktes abgrenzten [5, 8, 9]. „Meine wesentlichen Arbeiten, so besonders die Wesentlichste, die fortleben wird, die Entdeckung der Bedeutung der „Carcinoide“, habe ich nur in ganz kurzen Seiten veröffentlicht; all das andere, was andere noch hinzugefügt haben, habe ich zum großen Teil auch gewusst, aber nicht verwertet...“ (Originalzitat von Siegfried Oberndorfer veröffentlicht in Virchows Archiv (2007), Seite 6, [8]). Durch die Argentaffinität der enterochromaffinen Zellen und der Karzinoide konnten von Gosset und Masson (1914) eine Abstammung der Karzinoide von den Kulschitzkzellen aufgezeigt werden [9].

Feyrter führte 1938 den Begriff des disseminierten Systems aus „hellen Zellen“ ein, die sowohl bei den Inselzelltumoren, als auch bei den enterochromaffinen Zellen vorlagen, und konnten somit eine homogene Tumorgruppe schaffen [6, 9]. Der Begriff „APUDome“ (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) von Pearse sollte dieses disseminierte System einen, indem er auf eine gemeinsame embryologische Herkunft von der Neuralleiste hinwies [6]. Mittlerweile ist dieser Begriff allerdings obsolet, nachdem die Herkunft der disseminierten endokrinen Zellen aus endodermalen Stammzellen des Vorder-, Mittel- und Enddarms nachgewiesen worden war [6, 7]. Lange Zeit hatten sich die Begriffe „Karzinoid“ und „Inselzelltumor“ in der Literatur gehalten, so dass auch viele Studien entweder nur auf die eine oder nur auf die andere Gruppe Bezug nahmen.

Um die Auswertungen zu vereinheitlichen wurde 2000 der Begriff „Karzinoid“ von der „World Health Organisation“ (WHO) durch die umfassenderen Bezeichnungen „Neuroendokriner Tumor“ und „Neuroendokrines Karzinom“ ersetzt (siehe unter „Klassifikationen“ (Kapitel 2.3) sowie Tabellen 40, 41 und 42 (Kapitel 8.1)) [9, 10]. Dabei können gut differenzierte „neuroendokrine Tumore“ des Dünndarms –

weiterhin synonym „Karzinoide“ – und gut differenzierte „neuroendokrine Karzinome“ – synonym als „maligne Karzinoide“ – bezeichnet werden. Diese Einteilung beschränkt sich nicht nur auf den Gastrointestinaltrakt, sondern umfasst alle Lokalisationen einschließlich des Pankreas [9, 10]. Der WHO-Klassifikation wurde seit 2006 eine neue TNM-Klassifikation der „European Neuroendocrine Tumor Society“ (ENETS) zur Seite gestellt [11-13]. Diese hat seither in einigen größeren Studien Verwendung gefunden (z.B. [14]) und bildete auch für die vorliegende retrospektive Zusammenfassung die Grundlage. 2010 veröffentlichte die „Union internationale (pour la lutte) contre le cancer“ (UICC) eine eigene TNM-Klassifikation, die in einigen Punkten (besonders im Hinblick auf Pankreas und Appendix) von der TNM-Klassifikation von 2006 abweicht [15].

### **1.3 Epidemiologie**

NET sind eine seltene und heterogene Gruppe von Tumoren. Nach den epidemiologischen Studien von Hemminki et al. (Schweden, 1983-1998), von Levi et al. (Schweiz, 1974-1997), von Quaadvlieg et al. (Niederlande, 1989-1996) und von Modlin et al. (USA, 1973-1999) liegt für alle „Karzinoide“ die Inzidenz bei 1-4,48/100000 Neuerkrankungen pro Jahr [16-19]. Das Pankreas wird bei diesen Studien teilweise als Lokalisation mitangeführt [18, 19]. Das Geschlechterverhältnis ist für alle Lokalisationen und alle Altersstufen relativ gleich verteilt [18, 20-22]. Das Alter bei Erstdiagnose liegt zwischen 5 und 89 Jahre (durchschnittlich ca. 52,5 - 54 Jahre) [18, 20-22]. In der Studie über Karzinoide im Frühstadium von Soga et al. wurde bei einem 5jährigen Patienten ein Karzinoid im Appendix gefunden [22]. Bei einer niederländischen epidemiologischen Studie (von Quaadvlieg et al. [18]) lag der Primärtumor bei den Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 30 Jahre waren, vorwiegend im Appendix und in der Lunge. Dagegen zeigen sich NET im Magen, Duodenum oder Pankreas am häufigsten in der Gruppe zwischen 60-75 Jahren [18].

## 1.4 Symptomatik und Diagnostik

Beim ersten Patientenkontakt sollte eine ausführliche Anamnese inklusive Familienanamnese und eine körperliche Routineuntersuchung sowie ein Routinelabor (Elektrolyte, großes Blutbild, Leberwerte, Nierenretentionsparameter, Gerinnung, Serumglukosespiegel) erfolgen [1, 23]. Bei endokrin aktiven NET gibt es spezielle Leitsymptome, die in Tabelle 1 und Tabelle 2 zusammengefasst sind. Funktionell inaktive Tumore äußern sich meist durch unspezifische Symptome maligner Tumore (z.B. abdominelle Schmerzen oder B-Symptomatik) [1, 24].

Tabelle 1: Symptomatik bei funktionell aktiven NET [1, 2, 24-26]	
Tumor/Syndrom	Klinische Beschwerden
Gastrinom / Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Rezidivierende peptische Ulzera mit Schmerzen (Oberbauch, retrosternal)</li><li>- In 50% sekretorische voluminöse, wässrige Diarrhöen (meist morgens)</li><li>- Maldigestion und Steathorrhöe durch Inaktivierung der Pankreasenzyme und Zerstörung der gastralen und duodenalen Schleimhaut</li></ul>
Insulinom	<ul style="list-style-type: none"><li>- Whipple-Trias:<ul style="list-style-type: none"><li>- Symptome der Hypoglykämie nach Anstrengung oder nach Fasten</li><li>- Hyperinsulinämische Hypoglykämien (<math>&lt; 45\text{mg/dl}</math> oder <math>&lt; 2,5\text{mmol/L}</math>)</li><li>- Beschwerdefreiheit nach Nahrungsaufnahme</li></ul></li><li>- Gewichtszunahme</li><li>- Episoden: wenige pro Jahr bis täglich</li><li>- Neuroglykopenie (z.B. Doppelbilder, Verwirrtheit, Aggressivität, Krämpfe, Bewusstlosigkeit)</li><li>- Adrenerge Gegenregulation (z.B. Schwitzen, Schwäche, Heißhunger, Übelkeit, Palpitationen)</li></ul>
Glukagonom	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ausgeprägter Gewichtsverlust, Anämie, milder Diabetes mellitus</li><li>- Chronische Hautveränderungen (nekrolytisches migratorisches Erythem mit sekundärer blasenbildender Dermatitis)</li></ul>
Karzinoid-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"><li>- In 30% Flush-Episoden (insbesondere Gesicht und Oberkörper)</li><li>- In 50% sekretorische Diarrhöen</li><li>- In 70% rezidivierende, krampfartige Bauchschmerzen</li><li>- Endokardfibrose des rechten Vorhofs und Ventrikels, selten links</li><li>- Karzinoide Krise mit Flush, Bronchospasmus (mit Husten und Dyspnoe), Tachykardie, Hyper- und Hypotension</li><li>- Livide Teleangiektasien im Gesicht und Hyperpigmentation der unteren Extremitäten als Folge eines Vitamin-B6-Mangels</li><li>- Komplexe zentralnervöse Symptome</li></ul>



<b>Tabelle 2: (Fortsetzung zu Tabelle 1) Symptomatik bei funktionell aktiven NET [1, 2, 24-26]</b>	
VIPom (Vasoaktives intestinales Peptid), Verner-Morrison-Syndrom oder WDHA-Syndrom (Water Diarrhea Hypokalemia Achlorhydria)	- Massive, wässrige Diarrhöen → Exsikkose (Hypokaliämie, Hypo- bis Achlorhydrie)
Somatostatinom	- Steatorrhöen, Diarrhöen, Cholelithiasis, - milder Diabetes mellitus
GRHom (Growth hormone releasing hormone)	- Akromegalie, gestörte Glukosetoleranz
ACTHom (Adrenocorticotropes Hormon)	- Cushing-Syndrom
CRHom (Corticotropin releasing hormone)	- Ektopes Cushing-Syndrom

Bei endokrin aktiven Tumoren lässt sich die Diagnose anhand der typischen, hormonell verursachten Symptomatik und des Nachweises der Konzentrationserhöhung des entsprechenden Hormons oder Peptids im Serum stellen [25, 26]. Als von der Funktionalität unabhängige Laborparameter gelten Chromogranin A (Chr. A) und neuronenspezifische Enolase (NSE) [1, 3, 24-28]. Chr. A hat für alle NET des GEP eine Sensitivität von 50-90% und eine Spezifität von 83-99%, wobei die Werte von Tumorlast und Sekretionsfähigkeit des Tumors abhängig sind [1, 27]. Für NSE liegen die Werte für die Sensitivität bei ca. 33% und für die Spezifität bei ca. 100% für alle GEP-NET [1].

<b>Tabelle 3: Einige Tumormarker zum biochemischen Nachweis und zur Verlaufskontrolle bei NET [1, 3, 24, 25, 27]</b>				
Tumor/Syndrom	Mögliche Tumormarker	Lokalisation des Tumors	Aussage	Erweiterte Testverfahren
Gastrinom/ ZES	Gastrin im Serum (i. S.)	Magen, Pankreas, Duodenum	Beweisend = Spiegel > 1000 pg/ml	Magensaftanalyse (BAO) Spiegel zwischen 100-1000pg/ml → Sekretin-Test
Insulinom	Glukose i.S.	Pankreas	<2,2mmol/l (<40mg/dl)	Vorliegen eines dieser Werte und /oder Symptomatik → 72-h-Fasten-Test (nach 72h 100% der Patienten symptomatisch)
	Insulin i.S.		>6µU/ml (>36pmol/l)	
	Proinsulin i.S.		>5pmol/l Proinsulin beträgt bei >90% der Insulinome mind. 25% des ges. Insulins	
	C-Peptid i.S.		>0,6ng/ml (>0,2nmol/l)	
Glukagonom	Glukose i.S.	Pankreas		
	Glukagon i.S. (nüchtern)		> 50 pmol/l oder 1.5-150fach über dem Normalwert	
Karzinoidsyndrom	5-Hydroxy-indolessigsäure (5-HIES) im 24-Stunden-Sammelurin (24-h SU)	Geeignet für Mitteldarm-tumore wie z.B. Ileum	Für Mitteldarm-Tumore (z.B. Ileum): Spezifität ca. 75% und Sensitivität von ca. 100%, für Vorder- und Hinterdarm-Tumore geringere Sensitivität	Serotonin i.S. (verzichtbar, da sehr störungsanfällig)

Funktionstests - wie z.B. der Fastentest bei Insulinomen und der Sekretin-Test bei Gastrinomen - werden im Anhang unter Definitionen genauer erläutert.

Zur Bestimmung von Lokalisation, Ausdehnung und Metastasierungsgrad sind folgende bildgebende Verfahren geeignet (Sensitivitätsangaben zu häufig verwendeten Verfahren, siehe Tabelle 35 und Tabelle 36) [1, 2, 24, 26, 29, 30].

- Transabdominelle Sonographie (US)
- Computertomographie mit Kontrastmittel (CT-KM)
- Röntgen-Thorax
- Magnetresonanztomographie (MRT)
- Gastroskopie
- Endosonographie (EUS)
- Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)
- Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP)
- Szintigraphie mit  $^{111}\text{In}$ -markiertem Somatostatin (SRS)
- Szintigraphie mit  $^{123}\text{I}$ -MIBG (Metaiodbenzylguanidin) (MIBG)
- Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit  $^{18}\text{F}$ -2-Deoxy-2-Fluor-D-Glucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG)
- Positronen-Emissions-Tomographie mit  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-D-Phe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>-Octreotid ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC)
- PET und CT (PET-CT)
- Echokardiographie

## **1.5 Therapeutische Verfahren**

Die therapeutischen Konzepte bei NET sind vielfältig und müssen zum Teil noch in Studien validiert werden.

Nach Diagnosestellung steht zu Anfang immer die Frage der Operabilität bzw. Resektabilität.

Die Art der Resektion (wie zum Beispiel endoskopische Abtragungen, Enukleationen oder ausgedehnte Operationen wie die partielle Duodenopankreatektomie mit Lymphadenektomie) hängt von der Ausdehnung des Tumors, Metastasierungsgrad und -lokalisation, Dignität, Entität sowie der Operabilität des Patienten ab [2, 20, 31]. Für Patienten mit NET im gastroenteropankreatischen Trakt ließen sich nach einer Studie von Pape et al. (Zitat aus [20]) nach R0-Operationen signifikant bessere Ergebnisse im Überleben nachweisen als nach R1- oder R2-Resektion. Bei Patienten mit einer Operation in palliativer Intention oder bei Patienten ohne Resektion des Tumors waren die Ergebnisse noch schlechter.

Neben der Operation stehen weitere sowohl systemische als auch lokale Therapiemöglichkeiten zu Verfügung (auch in multimodaler Anwendung).

### **Systemische Therapiemöglichkeiten**

#### Chemotherapie

Chemotherapeutische Schemata werden zur Stabilisierung der Erkrankung meist im fortgeschrittenen Stadium von GEP-NETs oder bei Versagen einer anderen systemischen Therapie verwendet [26, 32]. Bei schlecht differenzierten GEP-NET kann mit Etoposid und Cisplatin eine Stabilisierung der Erkrankung (SD) in 40-70% erreicht werden. Die Remissionsdauer beträgt zwischen 8-19 Monaten [3, 26, 31, 32]. Anders als für gastrointestinale Karzinoide gibt es für die pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (pNET) eine größere Anzahl von Chemotherapie-Schemata [2, 24, 26, 31]. Meist werden Kombinationen nach folgenden Schemata verwendet.

- Streptozotocin und 5-Fluoruracil (5-FU) (Objektive Responserate von ca. 6-40% der Patienten [26, 32], progressionsfreies Intervall ca. 9-18 Monaten [32])
- Streptozotocin und Doxorubicin (Objektive Responserate von ca. 60% der Patienten [26], progressionsfreies Intervall ca. 20 Monaten)
- Dacarbazin (DTIC)-Monotherapie (Objektive Responserate von ca. 35%, Alternative bei Kontraindikationen gegen Streptozotocin [33])
- Temozolomid und Capecitabin (Objektive Responserate von ca. 70%, mittleres progressionsfreies Intervall von 18 Monaten, 2-Jahresüberlebensrate von 92%, Alternative zu DTIC [33])
- Capecitabin und Oxaliplatin (Objektive Responserate von ca. 30%, Tumorstabilisierung in ca. 48% der Fälle [33])
- 5-FU und Doxorubicin in Kombination mit Dacarbazin (24-27% aller Patienten zeigten eine Tumorstabilisierung [26].)

#### Biotherapie - Therapie mit Somatostatin-Analoga und/oder Interferon $\alpha$ (IFN $\alpha$ )

Sowohl Somatostatin-Analoga als auch IFN können zur Behandlung der Beschwerden und als antiproliferative Therapie eingesetzt werden [2, 24, 26, 34-37]. Sie werden bei Patienten mit hoher Tumorlast bei langsam wachsenden Tumoren verwendet, wenn < 50% der Leber mit Filiae betroffen ist [32]. Die genauen Wirkungsweisen beider Substanzen sind bisher noch nicht komplett entschlüsselt [38].

Retardierte Somatostatin-Analoga induzieren über verschiedene Somatostatinrezeptoren (5 verschiedene Subtypen) - über eine Aktivierung von Phosphotyrosinphosphatasen und eine Inhibierung von Adenylatzyklasten - eine Inhibition der Zellproliferation sowie die Zellapoptose [38]. Weitere indirekte inhibitorische Effekte auf das Tumorwachstum werden durch die Suppression von Wachstumsfaktoren wie VEGF, Insulin-like growth factor (IGF) und von Wachstumshormonen bewirkt [38]. Die Analoga sind Somatostatin-Octapeptide wie

zum Beispiel Lanreotide (z.B. Somatuline-Autogel ®), Octreotide (z.B. Sandostatin ®) oder Pasireotide.

Die antiproliferative Wirkung der IFN kommt durch eine direkte Hemmung der Protein- oder Hormonbildung sowie durch die Hemmung der Angiogenese und einer Stimulierung des Immunsystems zu Stande [38]. Für die Therapie bei NET werden verschiedene IFN verwendet (z.B. IFN  $\alpha$ -2a = Roferon A ® oder IFN  $\alpha$ -2b = Intron A ®). Durch eine Verbindung von IFN  $\alpha$ -2a/b mit Polyethylenglykol als unverzweigter Seitenkette oder einem verzweigt-kettigen PEG-Molekül (Pegasys ® = pegyliertes IFN  $\alpha$ -2a, PegIntron ® = pegyliertes IFN  $\alpha$ -2b) wurde eine verbesserte Pharmakokinetik erreicht (durch verzögerte Resorption an der subkutanen Injektionsstelle oder durch eine verzögerte Elimination) [39].

Angaben zur Wirksamkeit der therapeutischen Verfahren werden in der Diskussion (S. 92ff.) aufgeführt.

### Radiopeptidtherapie

Unter der Radiopeptidtherapie versteht man eine antiproliferative Therapie in der Nuklearmedizin, wobei bei NET das Tumorgewebe zerstörende Radiopeptid an Somatostatin-Analoga oder an MIBG gebunden wird [2, 24, 40].

Radiopeptide, die an den Somatostatinrezeptoren binden, sind  $^{111}\text{Indium-DTPA-Octreotid}$  oder  $^{90}\text{Yttrium-DOTATOC}$ ,  $^{90}\text{Yttrium-DOTA-Lanreotid}$ ,  $^{90}\text{Yttrium-DOTATATE}$  oder  $^{177}\text{Lutetium-DOTATATE}$  [32]. Das heißt, dass DOTATOC wird mit Isotopen beladen wie  $^{111}\text{Indium}$ ,  $^{90}\text{Yttrium}$  oder  $^{177}\text{Lutetium}$ .

$^{111}\text{Indium}$  ist ein Radionuklid das Auger-Elektronen emittiert. Diese sehr niedrig-energetischen Elektronen haben eine Energie von max. 1keV und einer Reichweite bis 0,002-0,5 $\mu\text{m}$ . Es spielt allerdings keine wesentliche Rolle mehr als therapeutisches Radionuklid [1, 24, 40]. Dagegen werden häufiger  $^{90}\text{Yttrium}$ , ein  $\beta$ -Strahler mit einer Energie von ca. 2,28MeV und einer Reichweite im Gewebe von ca. 10mm/ca. 150 Zelldurchmesser, und  $^{177}\text{Lutetium}$ , ein  $\beta$ - und  $\gamma$ -Strahler mit einer

ungefähren Gewebereichweite von ca. 1,8mm / ca. 20 Zelldurchmesser (Energie ca. 0,5MeV), eingesetzt [24, 40].

Des Weiteren wird auch  $^{131}\text{J}$ -MIBG in der Radionuklidtherapie mit einer antiproliferativen Wirkung verwendet, wobei MIBG als Analogon des Katecholamin Noradrenalin durch vesikuläre Monoaminotransporter in neuroendokrine Zellen aufgenommen wird [40].

Der Erfolg der Radiopeptidtherapie kann durch eine vorhergehende Diagnostik (SRS oder PET) abgeschätzt werden [1, 3, 24].

Angaben zur Wirksamkeit der Radiopeptidtherapie werden in der Diskussion (S. 96ff.) dargestellt.

#### „Multi-targeted-therapy“

Neue Therapieansätze, deren Wirksamkeit in gegenwärtigen Studien (meist Phase II-Studien) noch untersucht wird (Tabelle 52 und Tabelle 53 im „Anhang“), bestehen in der Verwendung von molekular zielgerichteten Therapien wie

- Everolimus oder Temsirolimus (Mammalian-target-of-rapamycin (mTOR)-Inhibitor; Inhibition des Phosphatidylinositol(PI)-3-Kinase-AKT-mTOR-Signalweg) [30, 41]
- Sunitinib (Multityrosinkinaseinhibitor) [32, 38, 41, 42]
- sowie weitere Multityrosinkinaseinhibitoren wie Imatinib oder Sorafenib, Antikörper gegen Wachstumsfaktoren wie Bevacizumab oder monoklonale AK gegen IgF-IR AMG479, IMC-A12 oder MK-0646 [32, 38, 41, 42]

## **Lokale Therapiemöglichkeiten**

### Kurative oder palliative Operation der Metastasen

Eine Operation sollte immer dann in Erwägung gezogen werden, wenn mehr als 90% der Tumorlast entfernt werden kann [42]. Es gibt viele kleine Studien, die eine 10-Jahresüberlebensrate von bis zu 51%, eine mediane Tumorantwortrate von mehr als 90% und eine Verminderung des 5-HIES im Sammelurin von ca. 60% sowie eine Verbesserung der klinischen Beschwerden in 90% zeigen [35, 42]. Die progressionsfreie Zeit liegt zwischen 16 und 20 Monaten [35]. Es gibt bisher keine größeren Studien, die das Langzeitergebnis nach Resektion der Lebermetastasen mit dem anderer lokaler Verfahren (wie zum Beispiel Radiofrequenzablation) verglich [42]. Auch gibt es nur kleine unkontrollierte Studien über neoadjuvante oder adjuvante Verfahren bei Lebermetastasen, so dass es in diesem Bereich noch eingehender Forschung bedarf [42].

### Lebertransplantation

Wenn bei zu großer Tumorlast keine Resektion möglich ist, bleibt eine Lebertransplantation in ausgewählten Einzelfällen insbesondere bei unter 50-jährigen Patienten mit niedriger Ki-67-Expression ( $Ki-67 < 2\%$ ) eine Option [1, 35]. Dabei gilt als Voraussetzung vor allem der Ausschluss einer extrahepatischen Tumormanifestation [1, 24, 35]. Es ergeben sich 2- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten von 60% bzw. 47% [24]. Das rezidivfreie Überleben beträgt 24% nach 5 Jahren [24]. In  $> 70\%$  kommt es innerhalb von 5 Jahren zu einem Rezidiv [1]. Weitere Empfehlungen zur Indikationsstellung einer Transplantation sind aus der Erfahrung ein Alter  $< 50$  Jahren, ein Primärtumor im Dünndarm oder in der Lunge sowie keine begleitende, extensiven chirurgischen Eingriffe (z.B. Whipple-OP) [24].



### Lokale ablative Therapiemöglichkeiten

- Radiofrequenzablation (RFA): Sie wird bei weniger als 5 Läsionen mit einer Tumorgroße von kleiner als 5 cm verwendet [42, 43]. Auernhammer et al. und Kulke et al. stellten 2011 die aktuelle Studienlage zusammen und berichteten, dass es bei 70-80% der Patienten zu einer Hormonregulierung über 6-24 Monate nach dieser Therapie kam [42, 43]. Es gibt keine randomisierten Studienergebnisse für eine Überlebensverbesserung oder zu einem Vergleich mit anderen lokal ablativen Verfahren [42, 43].
- Transarterielle Embolisation (TAE) oder Transarterielle Chemoembolisation (TACE): Diese können bei allen inoperablen disseminierten Lebermetastasen Verwendung finden [42]. Eine Anreicherung in der arteriellen Phase ist ein guter Vorhersagewert [42]. Es gibt bisher viele unkontrollierte Studien, meist mit wiederholten Anwendungen [42-46]. Die Chemoembolisation wird in einer Zusammenfassung von Modlin et al. mit einer biochemischen Antwort in 5-75% und einer Tumorantwort in 8-60% der Patienten assoziiert [35]. Die Chemoembolisation kann innerhalb von 3-6 Monaten wiederholt werden [47].
- Selective internal radiation therapy (SIRT): Darunter versteht man eine lokale Embolisation mittels radioaktiver Moleküle wie <sup>90</sup>Yttrium [42]. Es gibt mehrere Studien, die über kurze Zeiträume eine Stabilisierung oder partielle Remission der Erkrankung zeigen [42]. Es muss allerdings noch untersucht werden, ob dieses Verfahren der TACE überlegen ist [42].
- Weitere Verfahren: Laser-induzierte interstitielle Thermotherapie (LITT), perkutane Ethanolinjektion sowie Kryotherapie

### Strahlentherapie

Sie findet in Einzelfällen Anwendung bei Metastasen (z.B. Leber, Gehirn oder Skelett) oder inoperablem Primärtumor [48]. Es gibt bisher eine zu geringe Datenlage, um konkrete Überlebensvorteile darzustellen [48].

Generell sollte für jeden Patienten individuell interdisziplinär eine optimale Therapiestrategie entworfen werden.

### **1.6 Ziel dieser Arbeit**

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die neuroendokrinen Tumore im eigenen Patientenkollektiv darzustellen.

Konkrete Fragestellungen waren dabei:

- In welchen Lokalisationen lagen die NET im Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Regensburg?
- Wie wurden die pankreatischen, gastralen und duodenalen NET innerhalb der TNM-Klassifikation eingeteilt?
- Welche Charakteristika (z.B. Entität, Geschlechterverteilung oder Erstsymptomatik) zeigten NET in diesen Lokalisationen?
- Welche Diagnoseverfahren wurden für NET in diesen Lokalisationen innerhalb der TNM-Klassifikation verwendet?
- Welche therapeutischen Verfahren wurden für NET im eigenen Patientenkollektiv angewendet?

## **2. Patienten und Methode**

### **2.1 Patientenkollektiv**

In die Analyse wurden folgende Einschlusskriterien berücksichtigt:

- Tumorlokalisierung eindeutig in Pankreas, Magen, Duodenum
- Zugehörigkeit zur Gruppe der neuroendokrinen Tumore (pathologischer Nachweis)

Es konnten im Zeitraum vom 1992 bis 2008 insgesamt 252 Patienten mit einer Entartung des disseminierten Zellsystems ermittelt werden.

Davon hatten 78 NET im Bereich des Pankreas, des Magens und des Duodenums. Die restlichen Patienten sind an dieser Stelle zur Vollständigkeit in Tabelle 4 aufgeführt. Sie wurden nicht in die genauere Darstellung von Erstsymptomen, Diagnose und Therapie im Hinblick auf die neue TNM-Klassifikation einbezogen.

Zu Beginn der Arbeit standen als TNM-Klassifikation die ENETS-Vorschläge von 2006 zur Verfügung, die zunächst nur die Lokalisationen Magen, Pankreas und Duodenum beinhalteten.

Im Ergebnisteil wurden die einzelnen Lokalisationen in funktionell aktive und funktionell inaktive NET gegliedert. Innerhalb dieser Gliederung erfolgte die Einteilung nach der TNM-Klassifikation von 2006. Einige Patienten mit funktionell aktiven NET wurden als Fallbeispiele hervorgehoben.

**Tabelle 4: Lokalisationen der NET mit Unterteilung nach Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose**

(Prozentuale Verteilung rel = Verteilung innerhalb der gesamten Anzahl; Männer = Anzahl der Männer innerhalb einer Lokalisation; Frauen = Anzahl der Frauen innerhalb einer Lokalisation; Männer [%] = prozentuale Verteilung der Männer innerhalb einer Lokalisation; Frauen [%] = prozentuale Verteilung der Frauen innerhalb einer Lokalisation; Alter bei Erstdiagnose [Jahre] = Verteilung des Alters bei Erstdiagnose innerhalb einer Lokalisation aufgeteilt nach Minimum, Maximum, Median und Mittelwert)

Lokalisation	Anzahl	Prozentuale Verteilung [%]	Männer	Frauen	Männer [%]	Frauen [%]	Alter bei Erstdiagnose [Jahre]			
							Min.	Max.	Median	Mittelwert
Magen	24	9,5	10	14	41,7	58,3	25	79	59	57
Dünndarm	51	20,2	34	17	66,7	33,3	27	88	60	58
Duodenum	7	2,8	3	4	42,9	57,1	34	72	53	56
Jejunum	8	3,2	7	1			41	66	58	56
Ileum	34	13,4	22	12			27	88	62	60
Ohne genaue Lokalisationsangaben	2	0,8	2	0			36	56	46	46
Ileocecaler Übergang, Appendix	20	8,0	10	10	50,0	50,0	15	67	51	47
Ileocecaler Übergang	12	4,8	7	5			33	67	55	54
Appendix	8	3,2	3	5			15	54	38	36
Dickdarm	7	2,8	3	4	42,9	57,1	51	76	55	61
Coecum	3	1,2	0	3			51	76	55	61
Colon ascendens	1	0,4	1	0			54	54	54	54
Colon transversum	1	0,4	1	0			52	52	52	52
Ohne genaue Lokalisationsangaben	2	0,8	1	1			60	76	68	68
Rektum	27	10,7	11	16	40,7	59,3	15	88	55	53
Pankreas	47	18,6	24	23	51,1	48,9	21	85	56	52
Lunge	27	10,7	18	9	66,7	33,3	24	78	56	54
Gallenblase/Gallenwege	1	0,4	0	1	0,0	100,0	56	56	56	56
Mesenterialwurzel	4	1,6	2	2	50,0	50,0	58	79	63	66
Andere (Ovarien, Mammae, Prostata, Harnblase, Nierenstiel, Oberes/mittleres Mediastinum oder Thymus)	8	3,2	4	4	50,0	50,0	51	68	56	57
CUP	36	14,3	18	18	50,0	50,0	21	83	65	64
<b>Insgesamt</b>	<b>252</b>	<b>-</b>	<b>134</b>	<b>118</b>	<b>53,2</b>	<b>46,8</b>	<b>15</b>	<b>88</b>	<b>58</b>	<b>56</b>

## **2.2 Datenerhebung**

Die Datenerhebung erfolgte nach folgenden Suchbegriffen im SAP-System der Klinik: \*arcinoid\*, \*arzinoid\*, \*Glukagonom\*, \*Gastrinom\*, \*Insulinom\*, \*neuroendokrine\*Tumor\*, \*neuroendokrine\*ar\*inom\*.

Die Daten zur Erstdiagnose und zur Verlaufsbeschreibung wurden aus den Akten des Patientenarchivs des Universitätsklinikums Regensburg oder aus den Akten der Hausärzte und anderen Krankenhäusern retrospektiv erhoben (allgemeine Angaben, Angaben zur Symptomatik, Diagnostik, Therapie, Histologie, Verlauf, Komplikationen, Überlebensstatus, genaues Todesdatum). Als Abschlussdatum der Untersuchung wurde der 31.03.2008 bestimmt.

Fehlende Daten werden unter den jeweiligen Punkten als „nicht verfügbar“ angegeben.

## **2.3 Klassifikationen**

Nach der Einteilung der WHO im Jahr 2000 unterscheidet man folgende Formen [9, 10, 49]:

- Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor (synonym auch Karzinoid)
- Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom (synonym auch malignes Karzinoid)
- Niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom

Bei der WHO werden die Lokalisationen der gastroenteropankreatischen (GEP-) NET unterteilt nach Magen, Duodenum (+ proximales Jejunum), Ileum (+ distales Jejunum), Appendix, Kolon-Rektum und Pankreas (Tabellen für Magen, Duodenum und Pankreas im „Anhang“, Tabelle 40, Tabelle 41 und Tabelle 42). Die WHO-Klassifikation nimmt Bezug auf die Größe und Ausdehnung des Tumors. Des Weiteren werden Faktoren wie die Zelldifferenzierung, die Entität und genetische Einflüsse berücksichtigt.

Die Klassifikation der WHO 2010 unterscheidet sich dahingehend, dass jetzt alle neuroendokrinen Neoplasien zunächst als potenziell maligne eingestuft werden. Unterteilt wird in neuroendokrine Tumore (gut bis mäßig differenzierte neuroendokrine Neoplasien) und neuroendokrine Karzinome (nur mehr niedrig differenzierte, rasch proliferative klein- oder großzellige Tumore) [50]. Diese Arbeit nahm Bezug auf die zum Studienbeginn gültigen WHO-Klassifikation von 2000.

2006 wurde von der ENETS eine TNM-Klassifikation für neuroendokrine Tumore des Vorderdarms veröffentlicht (siehe „Anhang“, Tabelle 43, Tabelle 44 und Tabelle 45). Diese beinhaltet ein Gradingssystem (siehe „Anhang“, Tabelle 46) [12]. Im Jahr 2007 folgte die Veröffentlichung einer TNM-Klassifikation von der ENETS für NET des Mittel- und Hinterdarms [13].

Ergänzend muss erwähnt werden, dass 2010 eine TNM-Klassifikation der UICC entworfen wurde (siehe „Anhang“, Tabelle 47, Tabelle 48 und Tabelle 49) [15].

Unabhängig von einer Einteilung nach Tumorgröße, Tiefeninfiltration, Angioinvasion, Metastasierung, Proliferationsindex und hormoneller Funktionalität kann man die gastralen NET aufgrund assoziierter Krankheiten oder deren Fehlen in 3 verschiedene Typen untergliedern. Diese verschiedenen Typen können auch einen Hinweis auf Malignität oder Benignität des Tumors liefern [1, 9, 51].

Gastrale neuroendokrine Tumoren gehen normalerweise von den ECL-Zellen aus [1].

Zum Typ 1 werden gastrale NET gezählt, denen eine chronisch-atrophische Gastritis und dadurch provozierte Achlorhydrie zu Grunde liegt [1, 10, 51-53]. Als Antwort auf eine persistierende Achlorhydrie kommt es dabei zu einer Hyperplasie von G-Zellen und damit zu einer Produktion von Gastrin [1, 10, 51]. Durch die Hypergastrinämie wird eine Hyperplasie der ECL-Zellen gefördert, woraus multiple kleine NET vom ECL-Typ hervorgehen können [1, 10, 51].

Der Typ 2 der gastralen NET findet sich in Verbindung mit der autosomal-dominant vererbten multiplen endokrinen Neoplasie Typ I, in deren Verlauf sich ein Zollinger-Ellison-Syndrom entwickelt hat [51-53].

Schließlich gibt es noch den Typ 3-Tumor, der sporadisch ohne Hinweis auf eine atrophische Gastritis oder bekannter genetischer Ursache auftritt [1, 5, 10, 24, 52, 53].

Ein Typ 4 Tumor entsprach einem schlecht differenzierten soliden neuroendokrinen Karzinom des Magens mit kleinen bis mittelgroßen Tumorzellen [53]. In dem Manual des Münchner Tumorzentrums wird diese Einteilung allerdings aufgehoben und man spricht nur noch von wenig differenzierten NET Typ 3 (früher Typ 4) [1].

Die Stadieneinteilung der Tumoren in dieser Arbeit erfolgte retrospektiv nach dem TNM-System der ENETS von 2006 für neuroendokrine Tumore des Vorderdarms. Ergänzend wurde die WHO-Einteilung von 2000 dargestellt. Die gastralen NET wurden auch nach ihren Typus sortiert.

## **2.4 Statistik**

Alle statistischen Auswertungen wurden mit der Statistiksoftware SPSS/PASW angefertigt.

Die Studie wurde am 01.06.2007 begonnen. Die Datenerhebung endete am 31.03.2008.

Die Erstdiagnose wurde bei den Patienten von 1965 – (Januar) 2007 gestellt. Bis zum Abschlussdatum lag der Beobachtungszeitraum bei > 12 Monaten.

Weitere statistische Auswertungen wie eine univariate Analyse (z.B. mittels Kaplan-Meier-Schätzung oder mit dem Log Rank-Test) oder weitere multivariate Analysen scheiterten an der Variabilität der NET und der damit einhergehenden zu geringen Fallzahlen (als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  zugrunde gelegt).

Das progressionsfreie Intervall (time to tumor progression, TTP) wurde definiert als Zeitraum vom Beginn einer Therapie bis zum Zeitpunkt des dokumentierten Beginns der Progression.

Die Beobachtungsdauer wurde definiert als Zeitraum der Erstdiagnose bis zum Tod des Patienten oder bis zum Ende der Beobachtungszeit (31.03.2008) des Patienten, falls dieser noch lebte.

Im Falle des Todes des Patienten wurde im Ergebnisteil der Begriff Exitus letalis (EL) angewendet.

Zur Beurteilung des Therapieerfolges wurden die folgenden WHO-Kriterien verwendet:

- Komplette Remission (CR): Vollständiger Rückgang aller bekannten Tumorläsionen
- Partielle Remission (PR): Reduktion der Tumorherde um mehr als 50%
- Stable Disease (SD): Reduktion der Tumorlast um weniger als 50% oder Zunahme der Tumorherde um weniger als 25%
- Progression (PD): Zunahme der Größe bestehender Tumormanifestation um mehr als 25% oder Erscheinen neuer Läsionen



### **3. Ergebnisse**

Um der Heterogenität neuroendokriner Tumoren gerecht zu werden, erfolgte zunächst eine Einteilung nach Tumorlokalisation und Tumorentitäten sowie nach der TNM-Klassifikation (von 2006) und untergeordnet nach der älteren WHO-Klassifikation (von 2000).

Innerhalb dieser Überpunkte wurden Erstsymptome, Diagnostik und Therapie dargestellt.

#### **3.1 Neuroendokrine Tumore des Pankreas**

##### **3.1.1 Allgemeine Daten**

Von März 1995 bis März 2008 stellten sich 47 Patienten am Universitätsklinikum Regensburg vor, die an einem pankreatischen NET (pNET) erkrankt waren.

Davon hatten 34 Patienten ( $n = 72,3 \%$ ) funktionell inaktive Tumore. Bei den funktionell aktiven Tumoren gab es 10 Patienten mit Insulinomen ( $n = 21,3\%$ ), 1 Patient mit einem Glukagonom ( $n = 2,1\%$ ), 1 Patient mit einem Gastrinom ( $n = 2,1\%$ ) sowie 1 Patient mit einem Serotonin-produzierenden Tumor mit Karzinoid-Syndrom ( $n = 2,1\%$ ).

Das Alter aller Patienten mit neuroendokrinem Pankreastumor lag bei Diagnosestellung zwischen 21 und 85 Jahren (Median 56 Jahre, Mittelwert 52 Jahre). Von allen 47 Patienten waren 24 männlich ( $n = 51\%$ ) und 23 weiblich ( $n = 49\%$ ).

##### **3.1.2 Funktionell inaktive Pankreastumore**

Definitionsgemäß werden hormonell aktive GEP-NET über den Nachweis der Hormonproduktion mit gleichzeitig vorliegender klinischer Symptomatik (siehe Tabelle 1) zugeordnet [1]. In dieser Studie wurden alle GEP-NET ohne diese klinische Symptomatik unter „funktionell inaktive“ NET zusammengefasst.

Im vorliegenden Patientenkollektiv erkrankte der Großteil der Patienten ( $n = 34$ ) mit neuroendokrinem Tumor des Pankreas an der funktionell inaktiven Form. Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose lag zwischen 26 und 85 Jahren, median bei 58 Jahren

und durchschnittlich bei 55 Jahren. Dabei erkrankten bevorzugt die Männer (n = 19 oder 56%).

Bei 6 Patienten konnte aufgrund fehlender Daten der Verlauf nicht komplett erhoben werden.

### Einteilung in die Klassifikationen

Die untersuchten 28 Patienten hatten Tumoren, die retrospektiv in folgende Stadien nach der TNM-Klassifikation von 2006 nach Größe und Ausdehnung der Tumoren eingeteilt werden konnten. Die Angaben für T, N und M wurden pathologisch und klinisch erhoben.

<b>Tabelle 5: TNM-Klassifikation (der ENETS von 2006) der funktionell inaktiven NET des Pankreas</b>			
Stadium		Anzahl (Gesamtanzahl n = 28)	Prozentuelle Verteilung
Stadium I	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	3	10,7%
Stadium IIa	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	6	21,4%
Stadium IIIb	jedes T N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	2	7,1%
Stadium IV	jedes T jedes N M <sub>1</sub>	17	60,7%

Bei Erstdiagnose lagen keine pNET im Stadium IIb (T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) oder Stadium IIIa (T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) vor. Tumore ab einer Größe von 4cm oder mit organübergreifendem Wachstum hatten bei Erstdiagnose Zellabsiedlungen in regionale Lymphknoten oder entferntere Lokalisationen. Bei den meisten Patienten erfolgte die Einteilung mittels Resektion oder Biopsie aus dem Bereich des Pankreas. Im Stadium IV wurden häufiger Metastasenbiopsien zur Gewebegewinnung verwendet (siehe Tabelle 13).

Retrospektiv nach Pathologie und Klinik ließen sich die Tumoren in folgende Gruppen nach der WHO-Klassifikation einteilen.

<b>Tabelle 6: WHO-Klassifikation (2000) der funktionell inaktiven NET des Pankreas, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)</b>					
	Stadium I	Stadium IIa	Stadium IIIb	Stadium IV	Gesamt
WHO-Klassifikation					28
Gruppe 1a	2	-	-	-	2
Gruppe 1b	1	4	-	1	6
Gruppe 2	-	2	2	12	16
Gruppe 3	-	-	-	4	4

### Allgemeine Angaben

<b>Tabelle 7: Angaben zum Alter bei ED sowie zur Geschlechterverteilung funktionell inaktiver pNET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)</b>					
	Stadium I	Stadium IIa	Stadium IIIb	Stadium IV	Gesamt
Anzahl	3	6	2	17	28
Alter bei ED [Jahre (J.)]	26-66	34-74	Beide 56	28-70	26-74
Median [J.]	47	55	-	59	56
Mittelwert [J.]	-	54	-	54	53
Geschlecht					
weiblich	3	5	2	3	13
männlich	-	1	-	14	15

## Klinische Beschwerden der funktionell inaktiven pNET

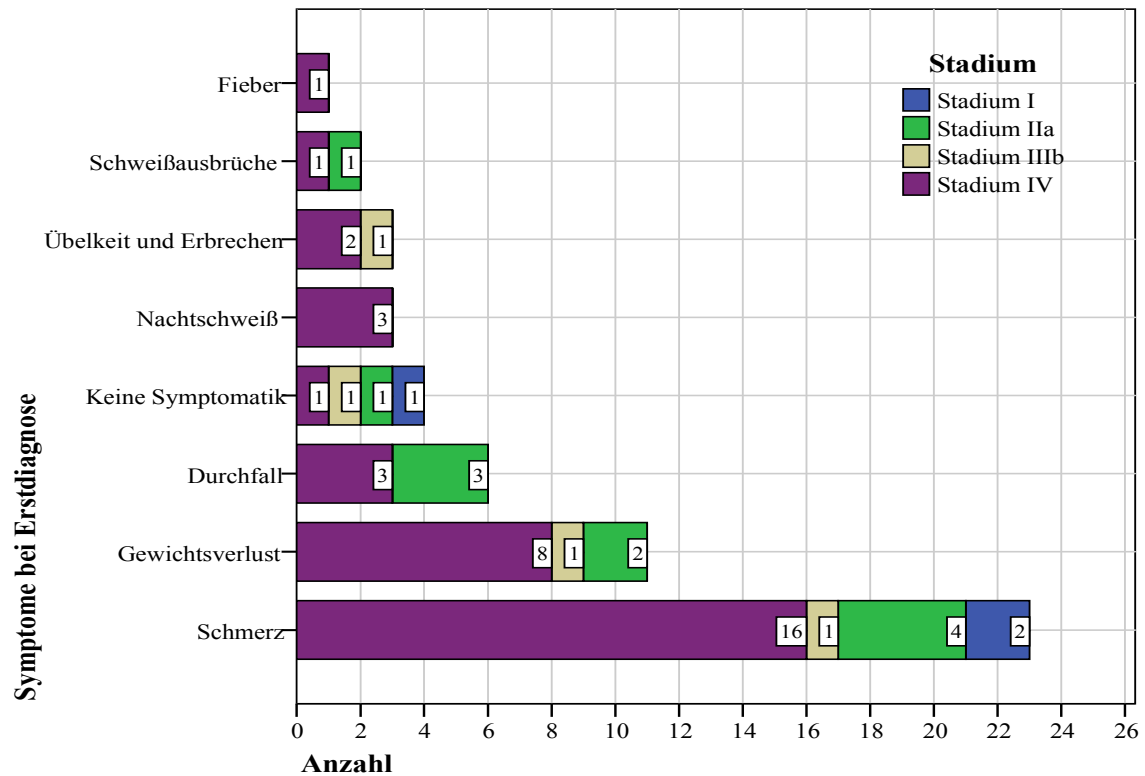


Abbildung 1: Symptome bei Erstdiagnose funktionell inaktiver pNET, unterteilt nach der Stadieneinteilung der ENETS von 2006

## Diagnostik der funktionell inaktiven pNET

Die bildgebenden Verfahren, die den Hinweis auf eine Raumforderung im Pankreas ergaben, werden in der Tabelle 8 und Tabelle 9 zusammengefasst.

**Tabelle 8: Diagnostik - Bildgebende Verfahren - funktionell inaktiver pNET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)**

Ergänzend wurde hier eine grobe Übersicht über die Therapie, die Tumorgöße sowie die Metastasenlokalisation oder evtl. Zweitumoren angegeben  
 (Neg = kein Nachweis, Pos = Nachweis des Tumors, - = nicht verwendet, St. = Stadium, Kontrastmittel-CT (CT-KM) sowie MRT und US bezogen sich auf eine Untersuchung des Abdomens, OP = chirurgische Entfernung des Primärtumors, keine OP = weitere Therapieverfahren wie z.B. Chemotherapie, keine Therapie = keine weiteren Therapieverfahren, LK = Einzelne Lymphknoten und / oder Peritonealkarzinose)

TNM-Stadium	Patient	Bildgebung für <b>Pankreastumor</b> (zur Diagnosestellung)									Therapie	Tumorgöße	Metastasen oder Zweitumor
		CT-KM	MRT	US	EUS	ERCP	PET (FDG)	PET (Ga)	MIBG	SRS			
St. I	1	Pos	-	-	-	-	-	-	-	-	OP	< 1cm	-
	2	Pos	Pos	Pos	-	-	-	-	-	Neg	OP	1-2cm	-
	3	Pos	-	Pos	Pos	-	-	-	-	-	OP	1-2cm	Z.n. MammaCA links
St. IIa	4	Pos	-	-	Pos	-	Neg	-	-	-	OP	2-4cm	Hypophyse - Prolaktinom
	5	Pos	Pos	Pos	-	-	-	-	-	Neg	OP	2-4cm	-
	6	Pos	-	Pos	Pos	Pos	-	Pos	-	-	OP	2-4cm	-
	7	Pos	-	Pos	Pos	-	-	-	-	-	OP	2-4cm	-
	8	Pos	-	Pos	Pos	Pos	-	-	-	Pos	OP	2-4cm	-
	9	Pos	-	Pos	-	-	-	-	-	-	OP	2-4cm	-
St. IIIb	10	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos	-	Pos	Pos	Keine OP	> 4cm	Leber, Knochen ( <i>Unterkiefer</i> )
	11	Pos	-	-	-	-	-	-	-	-	OP	> 4cm	Leber
St. IV	12	Pos	-	Pos	-	-	-	-	-	-	OP	> 4cm	Leber, LK (Abd.), Ovar
	13	Pos	-	Pos	-	Neg	-	-	-	Neg	Keine Therapie	na	Leber, LK (Abd.)
	14	Pos	-	Pos	Pos	Pos	-	-	-	Neg	OP	> 4cm	Leber
	15	Pos	-	Pos	-	-	Pos	-	Neg	Pos	Keine OP	> 4cm	Leber, LK (Abd.)
	16	Pos	-	Pos	-	Pos	-	-	Pos	Pos	Keine OP	> 4cm	Leber, LK (Abd.), NN
	17	Pos	-	Pos	-	-	-	-	-	Pos	Keine OP	2-4cm	Leber

**Tabelle 9: (Fortsetzung zu Tabelle 8) Diagnostik - Bildgebende Verfahren - funktionell inaktiver pNET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)**

Ergänzend wurde hier eine grobe Übersicht über die Therapie, die Tumorgöße sowie die Metastasenlokalisierung oder evtl. Zweittumoren angegeben  
 Neg = kein Nachweis, Pos = Nachweis des Tumors, - = nicht verwendet, St. = Stadium, Kontrastmittel-CT (CT-KM) sowie MRT und US bezogen sich auf eine Untersuchung des Abdomens, OP = chirurgische Entfernung des Primärtumors, keine OP = weitere Therapieverfahren wie z.B. Chemotherapie, keine Therapie = keine weiteren Therapieverfahren, LK = Einzelne Lymphknoten und / oder Peritonealkarzinose)

TNM-Stadium	Patient	Bildgebung für <b>Pankreastumor</b> (zur Diagnosestellung)									Therapie	Tumorgöße	Metastasen oder Zweittumor
		CT-KM	MRT	US	EUS	ERCP	PET (FDG)	PET (Ga)	MIBG	SRS			
St. IV	18	Pos	Pos	Pos	-	-	-	-	-	Pos	Keine OP	> 4cm	Leber, Lunge
	19	Pos	-	Pos	-	-	-	-	-	Pos	Keine Therapie	na	Leber, LK (Abd.), Knochen
	20	Neg	Neg	Neg	-	-	-	-	-	Neg	OP	< 2cm	Leber, LK (Abd.), Knochen, Lunge
	21	Pos	-	Pos	-	Pos	-	-	-	Pos	Keine OP	> 4cm	Leber
	22	Pos	-	Pos	-	Pos	-	-	-	Pos	Keine OP	2-4cm	LK (Abd.)
	23	Pos	-	Pos	-	Pos	-	-	-	-	OP	> 4cm	Lunge, LK (Abd.)
	24	Pos	-	Pos	-	-	-	-	-	Pos	Keine Therapie	> 4cm	Leber Z.n. Adenokarzinom des Colons
	25	Pos	-	-	-	Neg	-	-	-	-	OP	> 4cm	Leber, LK (Abd.)
	26	Pos	-	Pos	-	-	-	-	-	Pos	Keine OP	> 4cm	Leber, Knochen
	27	Pos	Pos	Pos	Neg	-	-	-	-	Pos	OP	> 4cm	Leber, LK (Abd.), Weichteilmetastase
	28	Pos	-	Pos	-	-	Pos	-	Neg	Neg	OP	2-4cm	Lunge, LK (Abd. + Th.), Knochen, NN

Bei einem der Patienten (Stadium IV, Nr. 20) wurde der Tumor in einer explorativen Operation lokalisiert und reseziert.

### **Bildgebung der Metastasen bei funktionell inaktive pNET**

Insgesamt hatten 14 Patienten im Stadium IV und 2 Patienten im Stadium IIIb bei Erstdiagnose und im Verlauf Lebermetastasen. Für die Lebermetastasen (n = 16, pathologisch bestätigt n = 13) wurden verschiedene diagnostische Verfahren verwendet: US (16/16), CT-KM des Abdomens (15/15), MRT (5/5), SRS (10/16), PET (FDG) (4/4), PET (Ga) (1/3) oder MIBG (4/4).

Vergrößerte Lymphknoten und Peritonealkarzinose (n = 11, pathologisch bestätigt 5) wurden mittels CT-KM des Abdomens (11/11), US (9/10), SRS (5/8), PET (FDG) (3/3), MIBG (2/4) oder intraoperativ (2/2) dargestellt.

Die Knochenmetastasen (n = 5, pathologisch 1 bestätigt) wurden durch Skelettszintigraphie (2/2), durch SRS (3/4), durch CT-KM des Thorax (3/3) sowie MRT des Thorax (1/1) nachgewiesen.

Lungenmetastasen (n = 4, pathologisch 1 bestätigt) wurden in CT-KM des Thorax (4/4), MRT des Thorax (2/2), SRS (0/1) und MIBG (0/1) dargestellt.

Bei 2 Patienten wurde der Verdacht auf Metastasen an den Nebennieren (NN) mittels CT-KM des Abdomens (2/2) gestellt. Mittels CT-KM wurde bei einer Patientin an einem Ovar eine Metastase festgestellt und anschließend pathologisch gesichert.

Der Nachweis einer Weichteilmetastase wurde mittels US, CT-KM sowie MRT des Abdomens und SRS gesichert.

Ein Zweitumor (Prolaktinom) wurde mittels SRS und MRT (Schädel) dargestellt.

## Therapeutisches Vorgehen bei funktionell inaktiven pNET

Tabelle 10: Zusammenfassung der Therapie bei funktionell inaktiven pNET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)					
Stadium	Stadium I	Stadium IIa	Stadium IIIb	Stadium IV	Gesamt
Insgesamt	3	6	2	17	28
<u>Keine Therapie</u>	-	-	-	3	3
Alter bei ED [J.]	-	-	-	46-63	46-63
Median [J.]	-	-	-	60	60
Beobachtungsdauer [Mo.]	-	-	-	0-10	0-10
Median [Mo.]	-	-	-	4	4
Verlauf	-	-	-	3x EL	3x EL
<u>Operation (OP)</u>	3	6	1	7	17
Pankreaslinksresektion	3	5	1	6	15
Partielle Duodeno-pankreatektomie nach Whipple	-	1	-	1	2
Weitere Therapie	-	-	2	10	12
Chemotherapie	-	-	-	4	4
Biotherapie	-	-	1	2	3
Radiopeptidtherapie	-	-	-	3	3
Strahlentherapie	-	-	1	1	2
Lokale Therapie der Metastasen	-	-	1	6	7
Operativ	Operativ	-	-	1	6
	Teilhepatektomie	-	-	1	4 (1 Pat. 2x)
	Lungenteilresektion	-	-	-	1
	Lymphknotenexstirpation	-	-	-	3
	Ovarteilresektion	-	-	-	1
	Radiothermoablation	-	-	-	2 (1 Pat. 4x)
	Chemoembolisation mit 75mg Epirubicin	-	-	-	2 (1 Pat. 2x)



<b>Tabelle 11: (Fortsetzung zu Tabelle 10) Zusammenfassung der Therapie bei funktionell inaktiven pNET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)</b>					
Stadium	Stadium I	Stadium IIa	Stadium IIIb	Stadium IV	Gesamt
Insgesamt	3	6	2	17	28
<u>Operation (OP)</u>	3	6	1	7	17
Alter bei ED [J.]	26-66	34-74	56	30-68	26-74
Median [J.]	47	55	-	49	54
Mittelwert [J.]	-	54	-	50	51
Beobachtungsdauer [Mo.]	11-68	20-88	37	7-125	7-125
Median [Mo.]	65	53	-	17	36
Mittelwert [Mo.]	48	54	-	42	47
Verlauf	3x CR	6x CR	1x SD	2x SD, 1x PD, 4x EL	9x CR, 3x SD, 1x PD, 4x EL
Zeit bis PD nach Operation	-	-	28	2-16	2-28
Median [Mo.]	-	-	-	6	9
Mittelwert [Mo.]	-	-	-	8	10
<u>Keine OP, weitere Therapie</u>	-	-	1	7	8
	Chemotherapie	-	-	1	7
	Biotherapie	-	-	1	6
	Radiopeptidtherapie	-	-	-	3
	Strahlentherapie	-	-	-	-
Lokaltherapie der Filiae	-	-	-	-	-
Alter bei ED	-	-	56	28-70	28-70
Median [J.]	-	-	-	60	59
Mittelwert [J.]	-	-	-	56	56
Beobachtungsdauer	-	-	56	10-63	10-63
Median [Mo.]	-	-	-	20	23
Mittelwert [Mo.]	-	-	-	26	29
Verlauf	-	-	1x EL	1x SD, 6x EL	1x SD, 7x EL

### Chemotherapie

Bei vier Patienten (Stadium IV) wurde nach der Operation eine Chemotherapie angewandt.

- 1 Patient wurde mit Cisplatin und Etoposid (PD nach 2 Mo.) behandelt, gefolgt von einem individuellen Heilversuch mit Rofecoxib + Pioglitazon + Capecitabin (nach 25 Mo. PD) und zuletzt Taxotere (Docetaxel) (PD nach < 1 Mo.).
- 2 Patienten wurden mit Carboplatin und Etoposid (PD nach 7 Mo. sowie PD nach 10 Mo.) behandelt. Anschließend fanden zum einen Epirubicin + Ifosfamid + Vincristin (PD nach 8 Mo.) und zum anderen Topotecan (PD in weniger als 1 Mo.) Verwendung.
- 1 Patient wurde mit Rofecoxib + Pioglitazon + Capecitabin (PD in weniger als 1 Mo.) behandelt.

7 Patienten (Stadium IIIb und Stadium IV), bei denen keine operative Versorgung möglich war, erhielten Chemotherapie.

Im Stadium IIIb (1 Patient)

- Gemcitabin + Irinotecan + 5-Fluoruracil (FU) (nach 7 Mo. PD)

Im Stadium IV (6 Patienten)

- Streptozotocin + Doxorubicin (nach 20 Mo. PD)
- Streptozotocin + 5 FU (nach 6 Mo. PD)
- Capecitabin (nach 5 Mo. PD)
- Gemcitabin + 5 FU (nach 6 Mo. PD)
- Carboplatin + Etoposid (nach 7 Mo. PD)
- Epirubicin (nach 4 Mo. PD) nach Radiopeptidtherapie und anschließend Melphalan (PD nach 31 Mo.)

### Biotherapie

Insgesamt hatten 9 Patienten mit nichtfunktionellem neuroendokrinem Pankreastumor eine „Biotherapie“ im Verlauf ihrer Erkrankung. Im vorliegenden Patientenkollektiv fanden Octreotid in verschiedener Dosierung (Octreotid LAR 20mg / Mo. (n = 4), Octreotid LAR 30mg / Mo. (n = 3) und Octreotid 100 µg 3 x täglich (tgl.) (n = 1)) sowie eine Kombinationstherapie aus Octreotid LAR (20 mg / Mo.) und Interferon  $\alpha$ -2a (3x5 Millionen (Mio.) Einheiten/ Woche) (n = 1) Verwendung (siehe Übersicht in Tabelle 37, Seite 95).

### Radiopeptidtherapie

6 Patienten (alle funktionell inaktiven pNET im Stadium IV) erhielten eine Radiopeptidtherapie, wobei zum einen  $^{90}\text{Y}$ trium-DOTATOC als Monotherapie oder in Kombination mit  $^{111}\text{In}$ dium-DOTATOC und zum anderen  $^{131}\text{J}$ -MIBG als Monotherapie verwendet wurden (siehe Tabelle 12).

<b>Tabelle 12: Radiopeptidtherapie im Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Regensburg (funktionell inaktive pNET)</b>								
Nr.	Radionuklid	OP	Anzahl der Anwendung	Anwendung nach ED [in Mo.]	Alter bei ED [in Jahre]	Beobachtungsdauer [in Mo.]	Dauer bis PD (ab ED)	Verlauf
1	$^{90}\text{Y}$ trium-DOTATOC mit ca. 4900MBq	Ja	2x	2 und 4	49	16	Kein PD	SD
2		Ja	1x	17	68	17	Kein PD	SD
3		Nein	2x	5 und 7	70	11	nach 9 Mo.	EL
4	$^{90}\text{Y}$ trium-DOTATOC mit 6400MBq + $^{111}\text{In}$ dium-DOTATOC mit 60MBq	Nein	2x	2 und 4	43	63	Kein PD	SD
5	$^{131}\text{J}$ -MIBG mit ca. 8200MBq	Ja	3x	20, 21 und 41	30	88	nach 40 Mo. + nach 47 Mo.	EL
6		Nein	1x	31	69	37	Kein PD	EL

### Strahlentherapie

Eine lokale Bestrahlung wurde bei 2 Patienten angewendet.

Bei einer Patientin (Stadium IIIb) wurde 1 Monat nach der Erstdiagnose und nach der Resektion des Primärtumors das Tumorbett mit insgesamt 54 Gray bestrahlt. Im Verlauf von 15 Monaten kam es zur Bildung von Lebermetastasen. Zum Abschluss des Beobachtungszeitraumes dieser Studie lag eine stabile Erkrankung vor. Bei einem weiteren Patienten (Stadium IV) erfolgte eine lokale Strahlentherapie von Knochenmetastasen der BWK 10-12 (1 ½ Monate nach Erstdiagnose) von insgesamt 30 Gray und von einer großen peritonealen Metastasen (11 Monate nach Erstdiagnose) von insgesamt 30 Gray. Er verstarb kurze Zeit später an seinem Tumorleiden.

## Angaben zur Pathologie des Tumors

Tabelle 13: Pathologie funktionell inaktiver NET des Pankreas, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)					
Gradingeinteilung nach der ENETS (2006) (siehe Tabelle 46)					
	Stadium I	Stadium IIa	Stadium IIIb	Stadium IV	Gesamt
Anzahl	3	6	2	17	28
Genaue Lage					
Proc. uncinatus	-	-	-	-	
Kopf	-	1	1	3	5
Kopf-Korpus	-	-	-	-	
Korpus	2	1	-	2	5
Korpus-Schwanz	-	-	-	1	1
Schwanz	1	4	1	11	17
Histologiegewinnung					
Resektion	3	6	1	7	17
Pankreasbiopsie (sonographisch gesteuert)	-	-	1	-	1
Leberbiopsie (sonographisch gesteuert)	-	-	-	8	8
LK-Biopsie (intraoperativ)	-	-	-	2	2
Grading					
G <sub>x</sub>	-	2	1	7	10
G <sub>1</sub>	2	2	-	2	6
G <sub>2</sub>	1	2	1	3	7
G <sub>3</sub>	-	-	-	5	5
Multiple Tumore	-	-	-	1	1
Angioinvasion					
A <sub>x</sub>	-	-	-	9	9
A <sub>0</sub>	2	3	-	-	5
A <sub>1</sub>	1	3	2	8	14

## Follow-up der Patienten mit funktionell inaktiven pNET

Tabelle 14: Follow-up der Patienten mit funktionell inaktiven pNET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006), der Grading-Einteilung der ENETS (2006) und der WHO-Klassifikation (2000)					
TNM-Klassifikation der ENETS (2006)					
	Stadium I	Stadium IIa	Stadium IIb	Stadium IV	Gesamt
Anzahl	3	6	2	17	28
Beobachtungsdauer [Mo.]	11-68	20-88	37 und 56	0-125	
Median [Mo.]	65	53	47	16	
Mittelwert [Mo.]	48	54	47	29	
Verlauf					
Komplette Remission (CR)	3	6	-	-	9
Stabile Krankheit (SD)	-	-	1	3	4
Progression (PD)	-	-	-	1	1
Exitus letalis (EL)	-	-	1	13	14
Grading-Einteilung der ENETS (2006)					
Grading	G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub>	G <sub>3</sub>	Gesamt (ohne G <sub>x</sub> )	
Anzahl	6	7	5	18	
Beobachtungsdauer [Mo.]	0-125	17-88	7-29		
Median [Mo.]	50	30	13		
Mittelwert [Mo.]	51	41	15		
Verlauf	1x EL	2x EL	4x EL		
WHO-Klassifikation (2000)					
WHO-Einteilung	Gruppe 1a	Gruppe 1b	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt
Anzahl	2	6	16	4	28
Beobachtungsdauer [Mo.]	11 und 65	7-88	0-125	10-16	
Median [Mo.]	38	52	28	12	
Mittelwert [Mo.]	38	52	38	13	
Verlauf	2x CR	5x CR 1x EL	2x CR, 3x SD 1x PD, 10x EL	1x SD 3x EL	

### 3.1.3 Funktionell aktive Pankreastumore

#### 3.1.3.1 Insulinom

Bei 10 Patienten wurde ein Insulinom im Bereich des Pankreas mittels Laborchemie, Histologie und Klinik diagnostiziert.

Dabei waren insgesamt Frauen (n = 7) häufiger betroffen als Männer (n = 3). Das Alter bei Erstdiagnose lag in einem Bereich zwischen 21 und 74 Jahren, wobei der Median bei 44 Jahren und der Mittelwert bei 47 Jahren lagen.

#### Einteilung in die Klassifikationen

Diese Tumoren konnten nach der TNM-Klassifikation in Stadium I (n = 7 oder 70%), Stadium IIa (n = 2 oder 20%) und Stadium IIb (n = 1 oder 10%) eingeteilt werden. Weitere Stadien waren bei Erstdiagnose nicht vertreten.

Nach der Einteilung von der WHO lagen die Tumoren in Gruppe 1a (n = 5) und Gruppe 1b (n = 5).

#### Allgemeine Angaben

<b>Tabelle 15: Angaben zum Alter bei ED, zur Geschlechterverteilung und zur Einteilung in die WHO-Klassifikation funktionell aktiver pNET (Insulinome), unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)</b>				
	Stadium I	Stadium IIa	Stadium IIb	Gesamt
Anzahl	7	2	1	10
Alter bei ED [J.]	30-74	25 und 41	21	21-74
Median [J.]	58	-	-	43
Mittelwert [J.]	54	-	-	47
Geschlecht				
weiblich	6	-	1	7
männlich	1	2	-	3
WHO-Einteilung				
Gruppe 1a	5	-	-	5
Gruppe 1b	2	2	1	5

### **Klinische Beschwerden der Insulinome**

Die Einteilung in die Gruppe der funktionell aktiven Tumore erfolgte bei Vorhandensein der typischen klinischen Symptomatik bei Insulinomen.

Diese bestanden in Schwindelzuständen (n = 6), Synkopen (n = 4), Absencen (n = 4), Schweißausbrüchen (n = 4), Heißhungerattacken (n = 3), Gewichtszunahmen (n = 3), Verwirrheitszuständen (n = 2), Kopfschmerzen (n = 1), retrograder Amnesie (n = 1) und Doppelbildern (n = 1). Die Symptome wurden verstärkt durch Fasten (eindeutig positiver Hungerversuch) und besserten sich nach Glukosegabe. Des Weiteren hatten zwei Patienten abdominelle Schmerzen, die nicht auf einen Blutzuckermangel zurückgeführt werden konnte.

Die Symptome sistierten sich nach der kompletten Resektion der Tumoren.

### **Diagnostik der Insulinome**

Neben der genannten klinischen Symptomatik zeigten die Patienten laborchemisch alle eine Hypoglykämie von  $< 45\text{mg/dl}$ .

Der Hungerversuch wurde bei 9 Patienten dokumentiert und fiel immer eindeutig positiv aus.

Es wurden verschiedene bildgebende Diagnostiken verwendet (siehe Tabelle 16).



**Tabelle 16: Diagnostik – Laborchemische Parameter und bildgebende Verfahren – funktionell aktiver pNET (Insulinom), unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)**

(Neg = kein Nachweis, Pos = Nachweis des Tumors, - = nicht verwendet, St. = Stadium, Kontrastmittel-CT (CT-KM) sowie MRT und US bezogen sich auf eine Untersuchung des Abdomens, n = normal, f. = fach, ↑ = maximal erhöht, + = und, 5-HIES = 5-HIES i.24h-SU)

TNM-Stadium	Patient	Bildgebung für <b>Pankreastumor</b> (zur Diagnosestellung)							Laborchemische Parameter	
		CT-KM	MRT	US	EUS	ERCP	Angiographie	SRS	Bei Erstdiagnose	Im Verlauf (nach Resektion)
St. I	1	Neg	-	Neg	Pos	-	-	Neg	-	-
	2	Pos	Pos	Pos	-	Pos	-	Neg	-	-
	3	Pos	-	Pos	-	-	-	-	Insulin i.S. (1,9f. ↑) C-Peptid i.S. (1,9f. ↑)	Insulin i.S. (n) C-Peptid i.S. (n)
	4	Pos	Neg	Pos	Neg	-	-	-	-	Insulin i.S. (n) C-Peptid i.S. (n) 5-HIES (n)
	5	-	Neg	Neg	Pos	-	-	Neg	Insulin i.S. (n) C-Peptid i.S. (n) → Hungerversuch : BZ ↓ + Symptomatik, Insulin + C-Peptid unverändert → Vorliegen eines Insulinoms wurde als ausreichend gesichert angenommen	-
	6	Pos	Neg	-	Pos	-	-	-	Insulin i.S. (1,6f. ↑) C-Peptid i.S. (2,5f. ↑)	-
	7	Pos	-	Pos	Pos	-	Pos	-	Insulin i.S. (1,7f. ↑)	Insulin i.S. (n) C-Peptid i.S. (n)
St. IIa	8	Neg	Neg	Neg	Neg	-	Pos	Neg	Insulin i.S. (1,6f. ↑) C-Peptid i.S. (1,8f. ↑)	Gastrin i.S. (n), Insulin i.S. (n), C-Peptid i.S. (n),
	9	-	Pos	Pos	Pos	-	-	Neg	-	-
St. IIb	10	-	-	-	-	-	-	-	-	Chr. A i.S. (24,3f. ↑), 5-HIES (1,6f. ↑ + n), Serotonin i.S. (1,2f. ↑ + n), Normetanephrin i.S. (1,1 f. ↑)

## Weitere Angaben zur Therapie und zur Pathologie des Tumors

Tabelle 17: Therapie und Pathologie funktionell aktiver pNET (Insulinome), unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)				
	Stadium I	Stadium IIa	Stadium IIb	Gesamt
Anzahl	7	2	1	10
<b>Therapie</b>				
Histologiegewinnung = <b>Resektion</b>				
Pankreaslinksresektion	3	1	1	5
Enukleation	4	-	-	4
Enukleation + Pankreaslinksresektion	-	1	-	1
Lokale operative Therapie der Metastasen	-	-	1	1
Biotherapie	-	-	1	1
<b>Pathologie</b>				
Genaue Lage				
Proc. uncinatus	1	1 (multipel)	-	2
Kopf-Korpus	1	-	-	1
Korpus	2	-	-	2
Korpus-Schwanz	1	-	-	1
Schwanz	2	1	1 (multipel)	4
Grading				
G <sub>x</sub>	1	-	1	2
G <sub>1</sub>	4	1	-	5
G <sub>2</sub>	2	1	-	3
G <sub>3</sub>	-	-	-	-
Multiple Tumore	-	1	1	2
Angioinvasion				
A <sub>x</sub>	1	-	-	1
A <sub>0</sub>	4	1	1	6
A <sub>1</sub>	2	1	-	3

### Follow-up der Patienten mit funktionell aktiven Insulinomen

Tabelle 18: Follow-up der Patienten mit Insulinom, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006), der Grading-Einteilung der ENETS (2006) und der WHO-Klassifikation (2000)					
TNM-Klassifikation der ENETS (2006)					
	Stadium I	Stadium IIa	Stadium IIb	Gesamt	
Anzahl	7	2	1	10	
Beobachtungsdauer [Mo.]	47-114	148 und 43	516		
Median [Mo.]	92	-	-		
Mittelwert [Mo.]	86	-	-		
Verlauf	7x CR	2x CR	1x SD		
Grading-Einteilung der ENETS (2006)					
Grading	G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub>	Gesamt (ohne G <sub>x</sub> )		
Anzahl	5	3	8		
Beobachtungsdauer [Mo.]	74-148	43-59			
Median [Mo.]	110	47			
Mittelwert [Mo.]	112	49			
Verlauf	8x CR				
WHO-Klassifikation (2000)					
WHO-Einteilung	Gruppe 1a	Gruppe 1b	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt
Anzahl	5	5	-	-	10
Beobachtungsdauer [Mo.]	74-114	43-516	-	-	
Median [Mo.]	110	59	-	-	
Mittelwert [Mo.]	105	163	-	-	
Verlauf	5x CR	4x CR, 1x SD	-	-	

Im Folgenden wird eine Patientin als Fallbeispiel genauer hervorgehoben, da bei ihr eine bisherige Krankheitsgeschichte von 43 Jahren seit ED und Resektion des Tumors vorliegt.

### **Fallbeispiel Insulinom**

Im Jahr 1965 kam es bei der damals 21 jährigen Patientin zu rezidivierenden Bewusstlosigkeiten, die bis zu drei Tage anhielten und mittels Glucoseinfusionen behoben werden konnten. Ansonsten bestanden keine weiteren Beschwerden. In der laborchemischen Diagnostik stellte man einen erniedrigten Wert der Blutglucose fest (minimal 20mg/dl). Die Symptome konnten mittels Fasten hervorgerufen werden. Eine Röntgenuntersuchung sowie eine Gastroskopie zeigten keinen Hinweis auf einen Tumor. Ein Jahr nach Beginn dieser Symptomatik entschloss man sich zu einer explorativen Laparotomie, bei der sich im Pankreasschwanz mehrere Tumore zeigten. Es erfolgte eine Pankreasschwanzresektion mit Milzresektion. Postoperativ kam es zu einer Pleuritis.

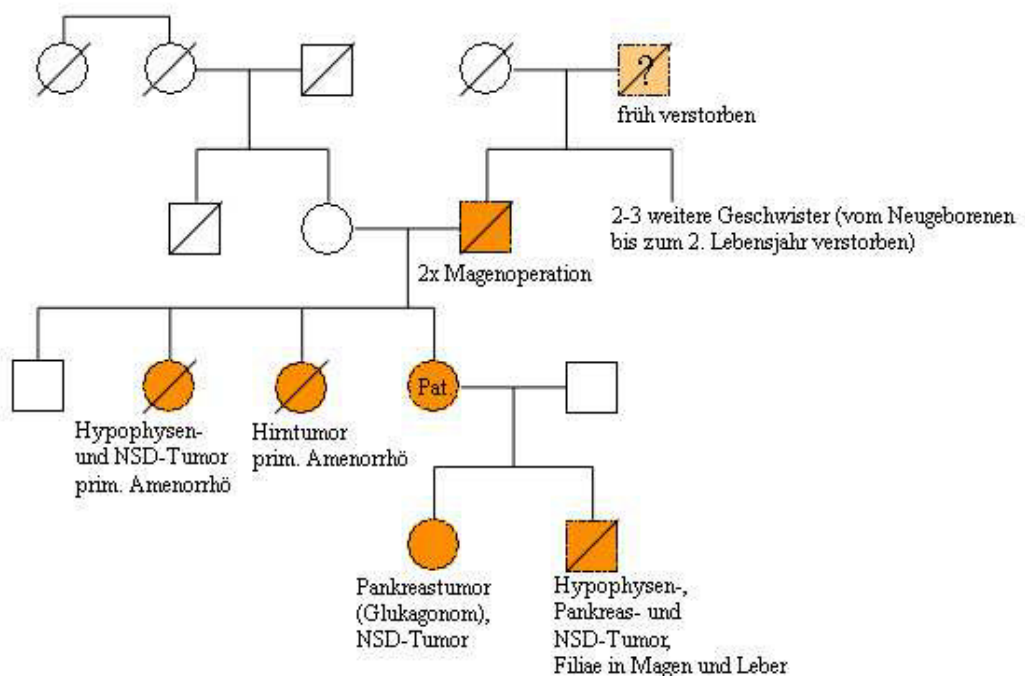
In dem histologischen Gutachten der Universitätsklinik Erlangen wurden mehrere knapp linsengroße, einzelne bis kirschkerngroße, sowie ein gut walnussgroßer zum Teil graugelblicher, zum Teil buntgefleckter Knoten beschrieben. Dieser bestand aus dicht beieinander liegenden soliden, überwiegend drüsenähnlichen epithelialen Zellelementen mit runden und chromatinreichen Kernen. Laut pathologischem Gutachten handelte es sich gemäß dem damaligen Sprachgebrauch um eine Systemhyperplasie der Langerhans'schen Inseln mit Entdifferenzierung und um einzelne mikroskopisch kleine sowie zum Teil walnussgroße Adenome.

Man ging von einem benignen oder niedrig malignen Verhalten aus und von Tumoren, die auf das Pankreas beschränkt waren. Somit konnte der Tumor retrospektiv bei Erstdiagnose in die Gruppe Ib nach der WHO-Einteilung eingeteilt werden. In der retrospektiven Einteilung nach ENETS, lag in Abhängigkeit von der Größe ein Tumor vom Stadium IIb ( $pT_3$   $pN_0$   $c/pM_0$   $R_0$  ohne Angioinvasion) vor.

Die Patientin erhielt postoperativ zunächst keine weitere Therapie und blieb bis zum Jahr 2000 beschwerdefrei.

Im Jahr 2000 wurde im Alter von 56 Jahren zum einen die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ II gestellt. Zum anderen fiel durch eine Häufung von Frakturen ein primärer Hyperparathyreoidismus auf. Es wurden Adenome der Nebenschilddrüse reseziert, mit Rückverlagerung der kryokonservierten Epithelkörperchen. In der

gentechnischen Untersuchung stellte man eine Mutation am Menin-Gen fest. Eine genaue Familienuntersuchung ergab folgenden Stammbaum (Abb. 2).



**Abbildung 2: Stammbaum in der Kasuistik für funktionell aktive NET (Insulinom)**

Die MRT-Untersuchung des Schädels zeigte eine unauffällige Hypophyse. Die Hormone Prolaktin ( $433 \text{ mIU/ml} \approx 18 \mu\text{g/l}$ , Normwert  $3,8\text{-}23,2 \mu\text{g/l}$ ), ACTH ( $20 \text{ pg/ml}$ , Normwert  $3\text{-}60 \text{ pg/ml}$ ), STH/HGH ( $0,1 \text{ ng/ml}$ , Normwert  $0\text{-}8 \text{ ng/ml}$ ) waren nicht erhöht.

2002 wurden bei der Patientin sonographisch auffallend echoarme Bezirke in der linken Nebenniere dargestellt. Im Jahr 2004 begann die Patientin an inspiratorischem Stridor, sowie an Flush und an intermittierend hohen Blutdrücken in der Nacht und in Ruhe zu leiden. Im CT-KM (Thorax) ließen sich kleine Rundherde im Mittellappen und Unterlappen der rechten Lunge nachweisen. Dabei zeigten sich in dem Bronchialsekret abnorme, ortsfremde Zellen mit positiver Antikörperreaktion auf Chr. A, Synaptophysin und NSE. Die max. 1cm messenden Herde wurde durch eine Resektion beseitigt, wobei in der Histologie neuroendokrine Tumorzellen mit stark positiver Antikörperreaktion auf Chr. A nachgewiesen wurde. Der Tumor

wuchs exophytisch und zeigte in seiner endokrinen Bauart monomorphe rundliche Kerne und reichliche Kapillaren. Die Resektionsränder und die mitpräparierten Lymphknoten waren ohne Tumorabsiedlungen.

Im Jahr 2005 wurden bei Flushsymptomatik, Blutdruckspitzen (bis zur hypertensiven Entgleisung von > 200mmHg systolisch) und einem Druckgefühl im Oberbauch multiple metastasentypische Läsionen in beiden Leberlappen nachgewiesen, was zur Erstvorstellung im Universitätsklinikum Regensburg führte.

Dort wurden in der SRS positive Formationen hepatisch, rechts hilär und kranial am linken Nierenpol festgestellt. Außerdem wurden sonographisch gesteuert Kontrastmittel-anreichernde hypervaskularisierte Filiae punktiert. Diese erwiesen sich als Metastase eines differenzierten neuroendokrinen Tumors. Laborchemisch fanden sich pathologische Werte für Serotonin 230ng/ml (Normwert < 200ng/ml), Chr. A 241µg/l (Normwert < 110µg/l), 5-HIES im 24h-SU 15mg/l (Normwert < 9mg/l) und Normetanephrin im 24h-Sammelurin 438µg/24h (Normwert < 390µg/24h). Es erfolgte zur Symptomreduktion eine Therapieeinleitung mit einem retardierten Somatostationanalogon (Sandostatin LAR). Die Dosis wurde von 20µg, 50µg, 100µg bis 3x100µg tgl. über 2 Monate gesteigert und dann, da keine Nebenwirkungen auftraten, auf eine Monatsdosis von Sandostatin LAR 20mg erhöht. Nach 9 Monaten zeigte die Patientin allerdings einen Progress der intrahepatischen Filiarisierung, des Weiteren einen Anstieg der Chr. A-Werte auf max. 2668µg/l (normal < 110µg/l) im Serum und immer noch ein ausgeprägtes Karzinoid-Syndrom mit Flush (3x/d), Schweißausbrüchen, intermittierendem Husten und Durchfall. So wurde die Therapie Mitte 2006 um pegyliertes Interferon α-2a (180µg/Woche) (Pegasys ®) ergänzt. Diese Therapie wurde bis zum Ende der Untersuchungen über ca. 1 ½ Jahren beibehalten (Mitte 2006-2008). Die Patientin war am Ende der Untersuchungen weitgehend beschwerdefrei bis auf eine verminderte Belastungsfähigkeit. Die Tumoren in Leber, Nebenniere, linker Niere, rechter Lunge und hilären Lymphknoten waren von 2006 bis 2008 konstant, so dass von einer stabilen Erkrankung ausgegangen wurde. Das Chr. A i.S. lag im Januar 2008 bei 602µg/l (normal < 110µg/l).

### 3.1.3.2 Gastrinom

Ein 23jähriger Patient mit seit seinem 20. Lebensjahr rezidivierend auftretenden Ulzera duodeni wurde nach einer oberen gastrointestinalen Blutung zur weiteren Diagnostik und Therapie im Universitätsklinikum Regensburg im April 2004 vorgestellt. Bei dem Patienten waren keine weiteren Vorerkrankungen bekannt. Außer rezidivierenden postprandialen Magenschmerzen zeigte der Patient keine weiteren Beschwerden, insbesondere keine B-Symptomatik oder Durchfall. Die Familienanamnese war unauffällig. Aufgrund der Magenschmerzen sowie der rezidivierenden Ulzera im Duodenum wurde der Verdacht auf ein Zollinger-Ellison-Syndrom gestellt.

Das Routinelabor zeigte außer einem erhöhten GPT-Wert (24 U/L bei Normalwerten von  $< 17$  U/L) keine Auffälligkeiten. Der Serumgastrinspiegel befand sich mit 1362pg/ml weit über den Normalbereich (Normalwert  $< 150$ pg/ml). Bei dem Patienten wurde ein Sekretintest ausgeführt, der ebenfalls positiv ausfiel. Die Tumorsuche erfolgte zunächst mittels US und EUS, in denen sich ein ca. 2cm großer Tumor im Übergang vom Pankreaskorpus zum Pankreaskopf zeigte. Die CT-KM (Abdomen) bestätigte dies und stellte einen atrophischen Pankreasschwanz mit verkalkten Strukturen im Pankreaskorpus dar. Außerdem fand man im CT multiple mesenteriale Lymphknoten. Im MRT (Abdomen) wurde ein 3,0 x 2,4 cm großer Tumor im Pankreaskorpus beschrieben, sowie max. 0,8cm große Läsionen im Segment V und IVb der Leber. Mittels SRS zeigte sich eine intensive Anreicherung in der Pankreasloge sowie in 3 Herdbefunden, die mit den Läsionen in der MRT-Untersuchung übereinstimmten.

Man konnte also von einem Tumor im Pankreaskorpus mit in der SRS anreichernden Raumforderungen in der Leber sowie vergrößerten in der SRS nichtanreichernden mesenterialen LK ausgehen.

Ab dem Zeitpunkt der Einweisung erhielt der Patient eine Behandlung mit Pantoprazol (2-3 x 40 mg pro Tag). Nachdem die Verdachtsdiagnose eines Gastrinoms im Bereich des Pankreaskorpus gestellt worden war, wurde der Patient 5

Tage später operiert. In der Klinik für Chirurgie wurde eine Pankreaskorpusresektion und eine Lebersegmentresektion vom Segment V durchgeführt. Intraoperativ zeigte sich kein Anhalt für eine weitere hepatische Filiarisierung. Postoperativ folgte eine einwöchige Behandlung mit Octreotid (3 x 100µg pro Tag) und eine weitere Therapie mit Pantoprazol (2 x 40mg pro Tag).

Bei der makroskopischen Betrachtung des Resektats wurde ein 2,7cm großer Tumor im Pankreaskorpus mit bräunlich-rötlicher Schnittfläche mit Verkalkungen im Randbereich beschrieben. Im histologischen Befund zeigten sich monomorphe, in Nestern gelegene und von zarten Septen durchzogene neuroendokrin differenzierte Tumorzellen mit leichter Kernhyperchromasie. Es zeigte sich fokal eine Infiltration des peripankreatischen Fett- und Bindegewebes, sowie eine Lymphangiosis carcinomatosa und ein perineurales Wachstumsmuster im Randbereich. In den immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen wiesen diese Zellverbände eine Proliferationsfraktion von ca. 2% (MIB-1) und eine starke Positivität hinsichtlich Chr. A und Gastrin auf, womit die Diagnose eines Gastrinoms bestätigt werden konnte.

Außerdem wurde ein ca. 1cm durchmessender, rötlicher Herd subkapsulär aus der Leber entfernt und untersucht. Diese solitäre Metastase, die einem differenzierten neuroendokrinen Karzinom zugeordnet werden konnte, bestand aus monomorphen Tumorzellen mit runden bis rund-ovalen Zellkernen und angrenzend eosinophilem Zytoplasma. Zwischen den Tumorzellen befanden sich zarte, kapillarführende bindegewebige Septen.

Nach der WHO Klassifikation konnte der Tumor retrospektiv der Gruppe 2 (hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom). Nach der Klassifikation der ENETS von 2006 konnte man retrospektiv von einem Tumor des Stadiums IV ausgehen (genauer pT<sub>2</sub> pN<sub>0</sub> pM<sub>1</sub> ohne Angioinvasion) mit einem Grading G<sub>2</sub>.

Der postoperative Verlauf verlief komplikationslos und die Gastrinwerte fielen auf einen Normalwert von 21ng/ml (Normalwert < 90ng/ml) ab. Bei weiterhin bestehenden abdominellen Beschwerden wurde die Therapie mit Pantoprazol (2 x 40mg pro Tag) fortgeführt.



Von 2004 bis 2008 kam es dreimal zu einer Progression der Erkrankung mit erneutem Nachweis von Lebermetastasen.

Zum einen zeigte sich 2 Monate nach Erstdiagnose (im Jahr 2004) in einer Nachsorgeuntersuchung mittels US-KM (Abdomen) eine Raumforderung im Lebersegment VIII. Diese wurde mittels Radiothermoablation (RITA) lokal therapiert. In dieser Nachsorgeuntersuchung wurden folgende Tumormarker bestimmt: Chr. A 107µg/l (normal < 110µg/l), NSE 13,3µg/l (normal < 12,5µg/l), Gastrin 49pg/ml (normal < 90pg/ml).

18 ½ Monate (Ende 2005) nach Erstdiagnose wurde wiederum bei subjektiver Beschwerdefreiheit eine Lebermetastase im Segment V mittels US-KM (Abdomen) dargestellt und mittels CT-KM (Abdomen) sowie SRS bestätigt. Es wurden folgende Tumormarker bestimmt: Chr. A 97µg/l (normal < 110µg/l), NSE 15,8µg/l (normal < 16,3µg/l), Gastrin 194pg/ml (normal < 90pg/ml). Die Lebermetastase im Segment V wurde 2 ½ Monate später lokal chirurgisch entfernt. Dabei zeigte sich subkapsulär im Übergang der Lebersegmente IV und V ein ca. 1,5cm messender Tumor aus einem in Organisation befindlichem Hämatom und einer 0,6cm großen Absiedlung durch das bekannte gut differenzierte neuroendokrine Karzinom. Nach der Operation kam es wieder zur Normalisierung der Gastrinwerte (Gastrin i.S. 46pg/ml, normal < 90pg/ml).

Bei Beschwerdefreiheit wurde 34 Monate nach Erstdiagnose (im Jahr 2007) eine Kontrolle mittels einer PET(Ga) – CT – Untersuchung durchgeführt, wo sich wieder ein Hinweis auf Lebermetastasen im Segment II und Segment VI zeigten. Nachdem im CT-KM (Abdomen) und im MRT (Abdomen) ebenfalls 2 Raumforderungen in Segment VI (1,5cm und 1,3cm) und eine Raumforderung im Segment II (0,6cm) dargestellt wurden, wurde eine lokale Radiothermoablation der Metastasen ohne Komplikationen durchgeführt. Die Laborparameter Chr. A und Gastrin waren zum Zeitpunkt der erneuten Metastasierung und in den darauf folgenden Nachsorgeuntersuchungen im Normbereich. Der Laborparameter NSE war leicht erhöht bei 18,2µg/l (normal < 16,3µg/l) und normalisierte sich nach der Therapie auf Werte unter 16,3µg/l.

In den folgenden Nachsorgeuntersuchungen konnten keine sicheren Metastasen festgestellt werden, so dass man von einer kompletten Remission ausging.

Am Ende dieser Untersuchung (47 Monate nach Erstdiagnose) im Alter von 26 Jahren war der Patient beschwerdefrei und benötigte keine Protonenpumpeninhibitoren mehr.

### 3.1.3.3 Glukagonom

Eine 58 jährige Patientin zeigte 1995 ein juckendes und bullöses Exanthem mit Hämorrhagien und Nekrosen, das seit 3 Monaten bestand (Abb. 3 - 4). Im



**Abbildung 3: Hauterscheinung der Patientin der Kasuistik (Glukagonom)**

histologischen Bericht der Klinik für Dermatologie wurde eine nekrotisierend veränderte Epidermis mit ausgeprägten Einzelzellnekrosen beschrieben. Im gesamten Präparat fanden sich ausgeprägte, vorwiegend lymphozytäre entzündliche subepidermale Infiltrate mit ausgeprägter Hämorrhagie. Der Befund schien gut vereinbar mit einem „Glukagonomsyndrom“.



**Abbildung 4: Hauterscheinung der Patientin der Kasuistik (Glukagonom)**

Mit dieser Verdachtsdiagnose wurde die Patientin in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Regensburg vorgestellt. Bei der Patientin waren zwei zerebrale Insulte (1990 und 1992), ein Rückenmarkstumor (ohne weitere Angabe, 1981) sowie eine Struma nodosa mit Z.n. Strumektomie (1990) bekannt. Außerdem hatte sie eine arterielle Hypertonie und einen NIDDM (non insulin dependant diabetes mellitus) Typ II.

Die Leistungsfähigkeit der Patientin war stark eingeschränkt und es kam zu einem Gewichtsverlust von 5 kg innerhalb von 3 Monaten.

In der Familienanamnese war bekannt, dass die Mutter der Patienten an einem Mammakarzinom verstorben war.

Das Routinelabor zeigte erhöhte Werte für CRP (97mg/l, normal < 5mg/l), für AP (192U/l, normal 60-170U/l) und LDH (252U/l, normal 120-240U/l). Der Blutglukosespiegel war mit 266mg/dl erhöht. Das Serumglukagon lag bei 918ng/ml (normal 120-512ng/ml). Außerdem zeigte die Patientin erhöhte Werte für das Serumgastrin mit 302ng/ml (normal < 150ng/ml) und Seruminsulin 48µU/ml (normal 5 – 25µU/ml).

Es zeigten sich im CT-KM (Abdomen), im MRT, im US und EUS sowie in SRS und in PET (Ga) ein ca. 1cm großer Tumor im Pankreasschwanz sowie mehrere metastaseverdächtige Läsionen in der Leber (im Segment IV und VII). Die Leberfunktionsszintigraphie zeigte eine leichtgradige Sekretionsstörung der Leber, allerdings keine Abflussbehinderung.

Um die klinischen Symptome zu lindern, begann man 1 Woche nach Aufnahme in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin mit einer subkutanen Gabe von einem retardierten Somatostatinanalogon (Sandostatin LAR (3x 50µg/Tag)). Darunter zeigte sich eine rasche Rückbildung der Hauteffloreszenzen und eine Normalisierung des Serum-Glukagonspiegels (343ng/ml, normal 120-512ng/ml). Die Therapie wurde bis zur Abheilung der Hauteffloreszenzen und bis zur Resektion des Tumors fortgeführt. 2 Monate nach Erstvorstellung im Universitätsklinikum erfolgte in der chirurgischen Klinik eine Pankreaslinksresektion mit Splenektomie und Cholezystektomie sowie eine atypische Leberteilektomie bei Verdacht auf Leberfiliae in Segment IV und Segment VII. Makroskopisch fand sich im Pankreasschwanz ein 4 cm großer nodulärer Tumor mit gelblich-grauer Schnittfläche und derber Konsistenz, der eine direkte Nachbarschaft zur A. lienalis und eine Infiltration der V. lienalis aufwies. Im histologischen Gutachten wurden Tumorzellen beschrieben, die in soliden Nestern und Strängen angeordnet waren. Sie zeigten eine gering- bis mittelgradige Kernpolymorphie. Zwischen den Tumorzellen waren immer wieder schmale bindegewebige Septen zu sehen, so dass teilweise ein endokrines, segmentales Zellballmuster abgrenzbar war. Histologisch zeigte sich, dass der Tumor die äußere

Wand der V. lienalis infiltrierte und nicht in das Venenlumen bzw. die Intima vorgedrungen zu sein schien. Die 11 resezierten regionären Lymphknoten waren tumorfrei. In der Leber fand sich histologisch aufgearbeitet nur ein 3,2 x 1,5cm großer Tumorknoten mit gelblicher Schnittfläche. Im Knoten waren solide, gleichmäßige Tumorzellschläuche mit starker Sklerosierung des Bindegewebes und kleinen gleichmäßigen Kernen mit fein verteilter Chromatinstruktur. Im pathologischen Befundbericht wurde die Diagnose eines neuroendokrinen Tumors des Pankreasschwanzes gestellt. Nach der WHO-Klassifikation konnte aufgrund der Metastasen und der Infiltration der Vena lienalis von einem Tumor der Gruppe 3 ausgegangen werden. In der Klassifikation nach ENETS konnte der Tumor retrospektiv in das Stadiums IV (pT<sub>3</sub>pN<sub>0</sub>pM<sub>1</sub>) mit R<sub>0</sub>-Resektion und mit Angioinvasion A<sub>1</sub> eingeteilt werden.

Postoperativ kam es zu einem subphrenischen Abzess mit Pankreasfistel (CT-gesteuerte Anlage einer Drainage), beidseitigen Pleuraergüssen, rezidivierenden Harnwegsinfekten und dem klinischen Bild eines Durchgangssyndroms. Die Patientin war intensivpflichtig. Das Serumglukagon normalisierte sich postoperativ auf Werte von 353ng/ml und 398ng/ml (normal 120-512ng/ml) und das Seruminsulin lag bei Werten zwischen 12 und 14µU/ml im Normbereich (normal 5-25µU/ml). In der ersten Nachsorgeuntersuchung (3 Monate nach der Operation) zeigten sich im US (Abdomen), im CT-KM (Abdomen) und im CCT sowie in der Röntgenuntersuchung des Thorax keine Hinweise auf ein Rezidiv oder eine Metastasierung. Die Pleuraergüsse waren rückläufig. Die Symptome waren bis auf eine Appetitminderung verschwunden. Die Patientin war weiterhin bettlägerig. Das Serumglukagon hatte sich jedoch 3 Monate nach der Operation auf 675 ng/ml (normal 120-512ng/ml) erhöht. Auf diese 1,3fache Erhöhung wurde nicht weiter eingegangen. Es sollte zeitnah in einer zweiten Nachsorgeuntersuchung kontrolliert werden.

Die Patientin war wegen der postoperativen Komplikation über ca. 3 ½ Monate stationär am Universitätsklinikum Regensburg und wurde dann in ein heimatnahes Krankenhaus verlegt. Dort gab die Patientin im Verlauf Schmerzen in der linken

Achselhöhle an (seit der vorhergehenden Nacht), woraufhin eine Phlebographie sowie ein CT-Mediastinum erfolgte. Es wurden Thrombosen in der linken V. brachialis, V. axillaris, V. subclavia und V. brachiocephalica nachgewiesen und eine lowdose Therapie mit Heparin (3x10000IE Heparin/Tag) begonnen. Bei Temperaturanstieg auf 39°C und pathologischen Laborwerten Leukozyten 21,0tsd/ $\mu$ l (Normalwert 4,8-10,8tsd/ $\mu$ l), CRP 48mg/dl (Normalwert <5mg/dl), Gamma-GT 212U/l (Normalwerte 4-18U/l) sowie AP 698U/l (Normalwerte 60-170U/l) bei normalen Bilirubinwerten (0,56mg/dl) wurde sie nach 11 Tagen wieder nach Regensburg zurückverlegt. Im CT-Thorax und im CT-Abdomen konnte ein Infiltrat sowie ein Abszess ausgeschlossen werden, die Pleuraergüsse waren rückläufig. Bis auf einen Harnwegsinfekt fand sich kein Infektfokus. Dieser wurde antibiotisch behandelt. Nach Rückverlegung erfolgte durch forcierte Physiotherapie eine deutliche Stabilisierung und Besserung des allgemeinen Zustandes. Sie wurde ca. 5 Monate nach der Operation nach Hause entlassen.

In der zweiten Nachsorgeuntersuchung (7 Monate postoperativ) befand sich die Patientin subjektiv in einem guten Allgemeinzustand. Im CT-KM (Abdomen) und in der Röntgenuntersuchung des Thorax konnten keine Auffälligkeiten festgestellt werden. Das Serumglukagon hatte sich auf einen Wert von 107 ng/ml (normal 120-512ng/ml) normalisiert. Die Gamma-GT war mit 33 U/l (normal 4-18U/l) rückläufig. In der dritten Nachsorgeuntersuchung (11 Monate nach der Operation) war die sonographische Kontrolle unauffällig. Die Glukagonwerte waren weiterhin im Normalbereich bei 67 ng/ml (normal < 512ng/ml). Die Patientin zeigte keine tumorbedingten Beschwerden. Man ging von einer kompletten Remission aus.

Die Patientin verstarb überraschend ca. 1 Monat nach dieser Untersuchung (14 Monate nach Erstdiagnose) an einem Herzinfarkt.

#### **3.1.3.4 Serotonin-produzierender Tumor mit Karzinoid-Syndrom**

Ein 32-jähriger Patient gab im Jahr 1998 an seit ca. 7 Jahren ein epigastrisches Druckgefühl zu verspüren und unter Hitzewallungen sowie Rötung des Gesichts zu leiden. Außerdem bestanden für mehrere Tage Appetitlosigkeit und gürtelförmig ausstrahlende Schmerzen im Bereich des Oberbauchs. Die Beschwerden wurden nach Genuss auch geringer Mengen Alkohol verstärkt.

In der Diagnostik lag die 5-HIES-Ausscheidung im 24h-Urin mit 104mg/l deutlich über dem Normalwert (normal < 9mg/l). Das Serotonin im Urin lag bei 1100ng/ml (normal 50-200ng/ml). Im Routinelabor zeigten sich Normalwerte.

Mittels CT-KM (Abdomen) stellte sich im Pankreaskopfbereich eine solide, ca. 4cm messende und auf das Pankreas beschränkte Raumforderung im Pankreaskopfbereich und eine zystische Formation von 2cm Durchmesser am Pankreaskorpus-Schwanz-Übergang dar. In der ERCP zeigte sich ein Gangabbruch des D. pankreaticus nach 2,5cm. Die Darstellung von D. choledochus und D. cysticus war unauffällig. Die Gastroskopie war ebenfalls ohne pathologischen Befund. Die 2-Phasen-Skelettszintigraphie und die SRS zeigten keinen Nachweis einer pathologischen Anreicherung.

Des Weiteren wurde in der CT-KM (Abdomen) in beiden Leberlappen zahlreiche hypodense solide Herde mit randständigem KM-Enhancement beschrieben, die auch im US darstellbar waren.

Es wurde eine CT-gesteuerte Leberbiopsie durchgeführt. Im pathologischen Gutachten wurde ein kleiner Herd mit nestartig angeordneten azidophilen, mittelgroßen Tumorzellen, die um ein venöses Gefäß orientiert waren, beschrieben. Die Tumorzellkerne waren ohne grobe Kernpolymorphien und ohne nachweisbare Mitosen. Es zeigte sich eine deutliche Reaktion mit den Markern Chromogranin A und epitheliales Intermediärfilament Zytokeratin. Die AFP-Reaktion war negativ. Eine Angioinvasion des Tumors konnte weder radiologisch noch pathologisch bestätigt werden. Retrospektiv kann der Tumor klinisch in das Stadium IV (cT<sub>4</sub> N<sub>x</sub> pM<sub>1</sub>(hepar) ohne Angaben zu Angio- bzw. Lymphangioinvasion) oder in die WHO-Gruppe 3 eingeteilt werden.

Aufgrund der ausgedehnten Metastasierung war eine chirurgische Therapie nicht sinnvoll und bei negativer SRS begann man mit einer Chemotherapie mit 5-FU ( $500\text{mg}/\text{m}^2$  KÖF) zusammen mit  $300\text{mg}/\text{m}^2$  KÖF Leukovorin. Darunter zeigte der Patient zunächst eine Beschwerdeverbesserung, doch im Verlauf wieder diffuse Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Völlegefühl und Appetitlosigkeit.

Nach 3 Monaten (im Jahr 1998) dieser Chemotherapie mit 5-FU ( $2500\text{mg}/\text{m}^2$  KÖF) lag im durchgeführten Staging (mittels CT-KM) eine geringe Progredienz der bekannten Lebermetastasierung vor. Daher wurde die Chemotherapie auf Daunorubicin ( $60\text{mg}/\text{m}^2$  KÖF in 3-wöchentlichem Abstand) in Kombination mit Interferon  $\alpha$ -2a (3x wöchentlich 5 Mio. IE) umgestellt (5 Monate nach ED). Unter dieser Therapie zeigten sich bis auf eine leichte Übelkeit keine Komplikationen. Die Kombinationstherapie wurde über insgesamt 5 Monate (6 Zyklen Daunorubicin) durchgeführt.

Bei erneutem Staging im Jahr 1999 (10 Mo. nach ED) lagen in US und CT-KM weiterhin die intrahepatische Metastasierung und die zystischen Tumoranteile im Pankreaskorpus vor. Außerdem wurden in CT-KM vergrößerte Lymphknoten an der Leberpfortader sowie der V.a. vergrößerte retroperitoneale Lymphknoten beschrieben. Das Routinelabor war weiterhin unauffällig. Als Tumormarker wurden folgende Werte bestimmt: Chr. A  $7\mu\text{g}/\text{l}$  im Serum (normal  $< 110\mu\text{g}/\text{l}$ ) und 5-HIES  $348\text{mg}/\text{l}$  im 24-h-Urin (38,7fach über normal, normal  $< 9\text{mg}/\text{l}$ ). Bei Nachweis der neuen Lymphknotenmetastasen wurde auf Patientenwunsch die Therapie mit Daunorubicin beendet und Interferon  $\alpha$ -2a als Erhaltungstherapie fortgeführt. Darunter kam es nach Absetzen der Chemotherapie zu einer Leistungsverschlechterung, Appetitlosigkeit, rezidivierenden Diarrhoen und vereinzelt auch einer Flush-Symptomatik. 7 Monate später stellte sich eine massive Befundprogredienz in CT-KM und US sowie ein Anstieg der 5-HIES im 24-h-Urin auf  $395\text{mg}/\text{l}$  (normal  $< 9\text{mg}/\text{l}$ ) ein. NSE war mit  $9,2\mu\text{g}/\text{l}$  im Serum (normal  $< 12,5\mu\text{g}/\text{l}$ ) im Normbereich.

Der Patient verstarb 32 Monate nach ED (im Jahr 2000) an den Folgen seines ausgedehnten Tumorleidens.



### 3.2 Neuroendokrine Tumore des Magens

Im vorliegenden Kollektiv erkrankten 24 Patienten an einem gastralen neuroendokrinen Tumor.

Dabei lag das Alter bei Diagnosestellung zwischen 25 und 79 Jahren (median 59 Jahre, durchschnittlich 57 Jahre). Es waren mehr Frauen (n = 14 oder 58,3%) als Männer (n = 10 oder 41,7%) betroffen.

5 Patienten wurden bei fehlendem Verlauf aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Von den verbliebenen 19 Patienten wurden im Weiteren Symptomatik, Diagnostik, Therapie und Krankheitsverlauf retrospektiv zusammengestellt und nach der Stadieneinteilung der TNM-Klassifikation der ENETS von 2006 gegliedert.

#### Einteilung in die Klassifikationen

Tabelle 19: TNM-Klassifikation (der ENETS von 2006) der NET des Magens			
Stadium		Anzahl (Gesamtanzahl n = 19)	Prozentuelle Verteilung
Stadium 0	Tis N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	3	15,8%
Stadium I	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	5	26,3%
Stadium IIa	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	3	15,8%
Stadium IIIb	jedes T N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	5	26,3%
Stadium IV	jedes T jedes N M <sub>1</sub>	3	15,8%

Bei ED lagen keine Tumore im Stadium IIb (T<sub>3</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>) oder Stadium IIIa (T<sub>4</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>) vor. Das heißt, es lagen keine Tumore vor, die die Serosa oder angrenzende Strukturen infiltrierten und dabei keine Metastasen hatten.

Untergeordnet erfolgte bei den gastralen NET eine Einteilung gemäß der WHO-Klassifikation und eine weitere Aufteilung in verschiedene Typen (in unserem Kollektiv Typ 1 und Typ 3, Tabelle 21), wobei die Typen bei gastralen NET unter

Berücksichtigung der Pathogenese und der klinischen Symptomatik unterschieden wurden (siehe unter 2.3 in „Klassifikationen“, S. 17).

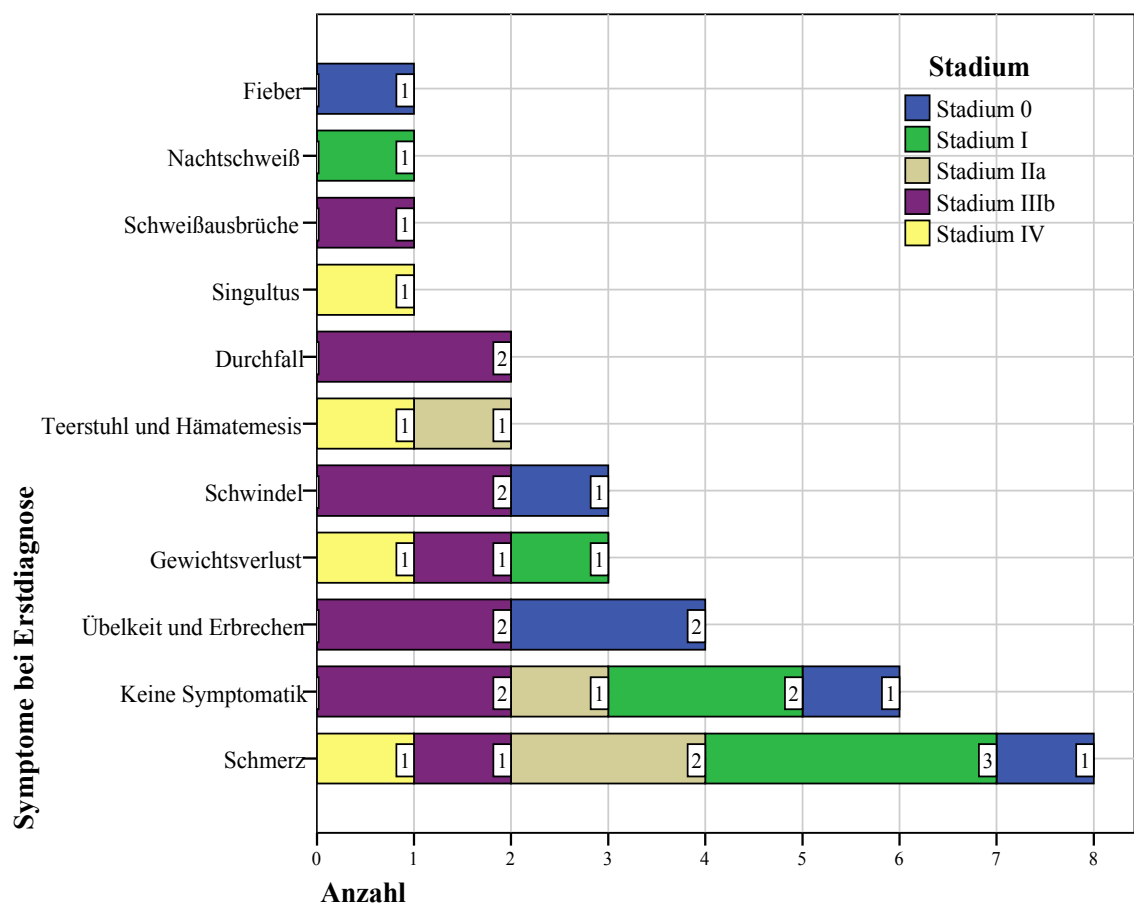
<b>Tabelle 20: WHO-Klassifikation (2000) der NET des Magens, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)</b>						
	Stadium 0	Stadium I	Stadium Iia	Stadium IIIb	Stadium IV	Gesamt
WHO-Klassifikation						
Gruppe 1a	3	4	-	1	-	8
Gruppe 1b	-	1	3	2	-	6
Gruppe 2	-	-	-	2	1	3
Gruppe 3	-	-	-	-	2	2

<b>Tabelle 21: Einteilung nach gastralen NET Typ 1 und 3, unterteilt nach dem Geschlecht und der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)</b>						
	Stadium 0	Stadium I	Stadium Iia	Stadium IIIb	Stadium IV	Gesamt
Typ 1	3	5	2	4	2	16
Geschlecht						
männlich	1	-	2	1	2	6
weiblich	2	5	-	3	-	10
Typ 3	-	-	1	1	1	3
Geschlecht						
männlich	-	-	1	1	-	2
weiblich	-	-	-	-	1	1

## Allgemeine Angaben

<b>Tabelle 22: Angaben zum Alter sowie zur Geschlechterverteilung gastraler NET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)</b>						
	Stadium 0	Stadium I	Stadium IIa	Stadium IIIb	Stadium IV	Gesamt
Anzahl	3	5	3	5	3	19
Alter bei ED [J.]	44-69	25-79	26-66	46-67	55-74	25-79
Median [J.]	53	46	50	63	65	55
Mittelwert [J.]	55	48	47	60	65	55
Geschlecht						
männlich	1	-	3	2	2	8
weiblich	2	5	-	3	1	11

## Beschwerdesymptomatik der gastralen NET



**Abbildung 5: Symptome bei Erstdiagnose bei gastralen NET, unterteilt nach der Stadieneinteilung der ENETS von 2006**

## Diagnostik der gastralen NET

Die bildgebenden Verfahren, die den Hinweis auf eine Raumforderung im Magen ergaben, werden in der Tabelle 23 zusammengefasst.

**Tabelle 23: Diagnostik - Bildgebende Verfahren – gastraler NET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)**

Ergänzend wurde hier eine grobe Übersicht über die Therapie, die Tumorgöße sowie die Metastasenlokalisation oder evtl. Zweittumoren aufgeführt (Neg = kein Nachweis, Pos = Nachweis des Tumors, - = nicht verwendet, St. = Stadium, Kontrastmittel-CT (CT-KM) sowie MRT und US bezogen sich auf eine Untersuchung des Abdomens, OP = chirurgische Entfernung des Primärtumors, E = endoskopische Abtragung, keine OP = weitere Therapieverfahren wie z.B. Chemotherapie)

TNM-Stadium	Patient	Bildgebung für <b>gastrale NET</b> (zur Diagnosestellung)								Therapie	Tumorgöße [cm]	Metastasen oder Zweittumor
		CT-KM	MRT	US	EUS	PET (FDG)	PET (Ga)	SRS	MIBG			
St. 0	1	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	-	E	< 0,5	-
	2	Neg	-	Neg	Neg	-	-	-	-	E	< 0,5	Z.n. Adenokarzinom des Rektums
	3	Neg	Pos	Neg	-	-	-	Neg	-	E	< 0,5	Z.n. Papilläres SD-Karzinom
St. I	4	Neg	-	Neg	-	-	-	Neg	-	E	0,5-1	-
	5	Neg	-	Neg	-	-	-	Neg	-	E	0,5-1	-
	6	Neg	-	Neg	-	-	-	Pos	-	OP	0,5-1	-
	7	Neg	-	Neg	Pos	-	-	Neg	-	OP	0,5-1	-
	8	Neg	-	Neg	Pos	-	-	Neg	-	OP	0,5-1	-
St. IIa	9	Neg	-	Neg	Pos	-	-	Pos	-	E	1-2	Im Verlauf: Adenokarzinom des Magens vom diffusen Typ mit Siegelzellkomponenten mit V.a. Peritonealkarzinose und Lungenfiliae
	10	Pos	-	Neg	-	-	-	-	-	OP	1-2	-
	11	Pos	-	Neg	-	-	-	-	-	OP	1-2	-

**Tabelle 24: (Fortsetzung zu Tabelle 23) Diagnostik - Bildgebende Verfahren – gastraler NET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)**

Ergänzend wurde hier eine grobe Übersicht über die Therapie, die Tumorgöße sowie die Metastasenlokalisation oder evtl. Zweittumoren aufgeführt (Neg = kein Nachweis, Pos = Nachweis des Tumors, - = nicht verwendet, St. = Stadium, Kontrastmittel-CT (CT-KM) sowie MRT und US bezogen sich auf eine Untersuchung des Abdomens, OP = chirurgische Entfernung des Primärtumors, E = endoskopische Abtragung, keine OP = weitere Therapieverfahren wie z.B. Chemotherapie)

TNM-Stadium	Patient	Bildgebung für <b>gastrale NET</b> (zur Diagnosestellung)								Therapie	Tumorgöße [cm]	Metastasen oder Zweittumor
		CT-KM	MRT	US	EUS	PET (FDG)	PET (Ga)	SRS	MIBG			
St. IIIb	12	-	-	Neg	-	-	-	-	-	OP	2-4	Im Verlauf: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
	13	Pos	-	Neg	Pos	-	-	Neg	-	E	<1	LK (Abd.)
	14	Neg	-	Neg	Pos	-	-	-	-	OP	1-2	-
	15	Neg	-	Neg	-	-	-	Pos	-	OP	1-2	-
	16	Pos	-	Neg	-	-	-	-	-	OP	2-4	Z.n. Adenokarzinom der Prostata
St. IV	17	Neg	-	Neg	-	-	-	-	-	OP	> 4	Leber und Lunge
	18	Neg	-	Neg	Pos	-	-	Pos	-	OP	1-2	Lunge und LK (Abd.+Th.) Z.n. M. Hodgkin
	19	Pos	-	Neg	Pos	-	-	Neg	Neg	Keine OP	1-2	LK (Abd.)

### **Bildgebung der Metastasen bei gastralen NET**

3 Patienten hatten bereits bei Erstdiagnose eine Metastasierung (Stadium IV). Bei einem weiteren Patienten (Stadium IIIb) stellten sich im Verlauf LK-Metastasen dar (Tabelle 24).

Die Lebermetastasen – die bei einem Patienten auftraten – wurden mittels US (sonographische Biopsie) und mittels CT-KM (Abdomen) nachgewiesen. In der SRS zeigte sich keine Anreicherung.

Die Lungenmetastasen (n = 2, nur klinischer Nachweis) wurden mit CT-KM (Thorax) (2/2) und zum Teil mit SRS (1/1) dargestellt.

Lymphknotenvergrößerungen in Abdomen und im Bereich des Thorax (n = 3, 1 pathologischer Nachweis) wurden mittels CT-KM (Abdomen und/oder Thorax) (3/3), SRS (1/3), US (3/3), MIBG (0/1) sowie EUS (1/1) nachgewiesen.

Bei keinem der vier Patienten wurden die Metastasen bei Erstdiagnose oder im Verlauf lokal therapiert. Der Patient (Tabelle 24) mit einem Tumor im Stadium IIIb lehnte außer einer endoskopischen Abtragung jede Therapie ab.

## Therapeutisches Vorgehen bei gastralen NET

**Tabelle 25: Zusammenfassung der Therapie bei gastralen NET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)**

(\* = Exitus letalis (EL) nicht tumorbedingt)

Stadium	Stadium 0	Stadium I	Stadium IIa	Stadium IIIb	Stadium IV	Gesamt
Anzahl	3	5	3	5	3	19
<u>Endoskopische Abtragung</u>	3	2	1	1	-	7
Alter bei ED [J.]	44-69	46+79	66	67	-	44-79
Median [J.]	53	-	-	-	-	66
Mittelwert [J.]	-	-	-	-	-	61
Beobachtungsdauer [Mo.]	16-114	20+57	72	37	-	16-114
Median [Mo.]	35	-	-	-	-	37
Mittelwert [Mo.]	-	-	-	-	-	50
Verlauf	3x CR	2x CR	EL*	EL*	-	5x CR 2x EL*
<b><u>OP</u></b>	-	3	2	4	2	11
Zusätzliche Therapie postoperativ:	-	-	-	-	2	2
- Biotherapie	-	-	-	-	1	1
- Chemotherapie	-	-	-	-	1	1
Alter bei ED [J.]	-	25-55	26+50	46-65	55+74	25-74
Median [J.]	-	35	-	61	-	55
Mittelwert [J.]	-	-	-	58	-	50
Beobachtungsdauer [Mo.]	-	49-90	98 + 148	56-134	13+38	13-148
Median [Mo.]	-	88	-	106	-	90
Mittelwert [Mo.]	-	-	-	100	-	84
Verlauf	-	3x CR	2x CR	4x CR	2x EL	9x CR 2x EL
<b><u>Keine OP, weitere Therapie</u></b>	-	-	-	-	1	1
Biotherapie und Chemotherapie	-	-	-	-	1	
Alter bei ED [J.]	-	-	-	-	65	65
Beobachtungsdauer [Mo.]	-	-	-	-	15	15
Verlauf	-	-	-	-	1x EL	1x EL

### Biotherapie

Eine Biotherapie wurde bei 2 Patienten verwendet, welche zum einen aus dem retardierten Somatostatinanalogon (Sandostatin-LAR® 20mg/Mo.) und zum anderen aus Interferon  $\alpha$ -2a (3 Mio IE 3x/Wo) bestand (siehe Übersicht in Tabelle 37).

### Chemotherapie

Im Stadium IV erhielten zwei Patienten eine Chemotherapie.

- zum einen postoperativ, bestehend aus Carboplatin + Etoposid (PD nach 4 Mo.), anschließend im Sinne eines individuellen Heilversuchs aus Capecitabin + Pioglitazon + Rofecoxib (PD nach 9 Mo.) und danach aus Taxotere (PD nach 3 Mo.).
- zum anderen ohne operative Entfernung des Primärtumors bei ausgeprägter Peritonealkarzinose, bestehend ebenfalls im Sinne eines individuellen Heilversuchs aus Capecitabin + Pioglitazon + Rofecoxib (ständige PD nach 1 Mo.). Vor der Chemotherapie erhielt dieser Patient eine Biotherapie mit Interferon  $\alpha$ -2a (3 Mio IE 3x/Wo).

### Patient mit Zweittumor (Adenokarzinom des Magens)

Bei einem Patienten wurde im Jahr 2000 endoskopisch eine Autoimmungastritis mit einer ausgedehnten Mikrokarzinoidose des Magens festgestellt, mit Nachweis multifokaler NET (Stadium IIa, Größe bis max. 2cm). Eine Resektion wurde bei bestehenden kardialen Vorerkrankungen abgelehnt. Es erfolgten wiederholt ausgedehnte endoskopische Abtragungen. Im Jahr 2006 zeigte sich in der Gastroskopie eine massiv verdickte Magenwand im Magenkorpus bis zum gastroösophagealen Übergang. Im CT-KM (Abdomen) wurde der V.a. eine Peritonealkarzinose gestellt, welcher durch eine laparoskopische Operation bestätigt wurde. Histologisch lag nun ein Adenokarzinom des Magens vom diffusen Typ mit siegelringzelliger Komponente vor mit einem Proliferationsfaktor Ki67 von 10-15%. Am Rand der Biopsie fanden sich auch kleine Nester eines NET (Mikrokarzinoidose), pos. für Chr. A, Synaptophysin und CD56. Der Patient erhielt 2006 eine Chemotherapie (Epirubicin + Oxaliplatin mit Dexrazoxan (Cardioxane ®) und Dexamethason). Er verstarb 2 Monate nach ED des Magenkarzinoms.



## Angaben zur Pathologie des Tumors

Tabelle 26: Pathologie gastraler NET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)						
	Stadium 0	Stadium I	Stadium IIa	Stadium IIb	Stadium IV	Gesamt
Anzahl	3	5	3	5	3	19
Genaue Lokalisation						
Korpus	3	3	2	3	1	12
Korpus und Antrum	-	1	1	1	-	3
Korpus und Fundus	-	-	-	1	-	1
Korpus und Kardia	-	1	-	-	2	3
Histologiegewinnung						
Endoskopische Biopsie	3	2	1	1	1	8
Resektion	-	3	2	4	2	11
Grading						
G <sub>x</sub>	2	1	1	1	1	6
G <sub>1</sub>	-	3	1	3	1	8
G <sub>2</sub>	1	1	1	1	-	4
G <sub>3</sub>	-	-	-	-	1	1
Vorliegen						
Multilokulär	3	4	1	3	1	12
Solitär	-	1	2	2	2	7
Angioinvasion						
A <sub>x</sub>	-	-	-	-	-	-
A <sub>0</sub>	3	4	2	1	1	11
A <sub>1</sub>	-	1	1	4	2	8

**Tabelle 27: Follow-up der Patienten mit gastralen NET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006), der Grading-Einteilung der ENETS (2006), der WHO-Klassifikation (2000) und der Typeneinteilung**

(\* = Exitus letalis (EL) nicht tumorbedingt)

**TNM-Klassifikation der ENETS (2006)**

	Stadium 0	Stadium I	Stadium IIa	Stadium IIb	Stadium IV	Gesamt
Anzahl	3	5	3	5	3	19
Beobachtungsdauer [Mo.]	16-114	20-90	72-148	37-134	13-38	
Median [Mo.]	35	57	98	94	15	
Mittelwert [Mo.]	55	61	106	88	22	
Verlauf	3xCR	5xCR	2xCR 1x EL*	4x CR, 1x EL*	3x EL	

**Grading-Einteilung der ENETS (2006)**

Grading	G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub>	G <sub>3</sub>	Gesamt (ohne G <sub>x</sub> )
Anzahl	8	4	1	13
Beobachtungsdauer [Mo.]	15-148	16-88	38	
Median [Mo.]	75	54	-	
Mittelwert [Mo.]	79	53	-	
Verlauf	7x CR, 1x EL	2x CR, 2x EL *	1x EL	

**WHO-Klassifikation (2000)**

WHO-Einteilung	Gruppe 1a	Gruppe 1b	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt
Anzahl	8	6	3	2	19
Beobachtungsdauer [Mo.]	16-114	20-148	13-117	15 und 38	
Median [Mo.]	53	96	56	26	
Mittelwert [Mo.]	60	94	62	26	
Verlauf	7x CR 1x EL*	5x CR 1x EL*	2x CR 1x EL	2x EL	

**Typ-Einteilung der gastralen NET**

Typ-Einteilung	Typ 1	Typ 3	Gesamt
Anzahl	16	3	19
Beobachtungsdauer [Mo.]	13-134	15-148	
Median [Mo.]	56	117	
Mittelwert [Mo.]	63	-	

### 3.3 Neuroendokrine Tumore des Duodenums

Bei 7 Patienten fand sich retrospektiv eine Entartung der neuroendokrinen Zellen im Bereich des Duodenums. Das Alter bei Diagnosestellung lag zwischen 34 und 72 Jahren (median 53 Jahre und durchschnittlich 56 Jahre). Es erkrankten 4 Frauen (n = 57,1%) und 3 Männer (n = 42,9%).

Dabei hatten 6 dieser Patienten einen funktionell inaktiven Tumor. Eine Patientin präsentierte sich mit einem Zollinger-Ellison-Syndrom bei histologisch und biochemisch nachgewiesenem Gastrinom. Diese Patientin wird in einem eigenen Punkt genauer dargestellt (siehe 3.3.2 „Funktionell aktive NET des Duodenums - Gastrinom (Kasuistik)“, S. 69).

#### 3.3.1 Funktionell inaktive NET des Duodenums

6 Patienten mit funktionell inaktiven NET des Duodenums konnten nach der TNM-Klassifikation von 2006 und nach der WHO-Einteilung von 2000 retrospektiv eingeteilt werden und in folgende Tabellen 28 und Tabelle 29 zusammengefasst werden. Die Krankheitsverläufe aller 6 Patienten konnte rekonstruiert werden.

#### Einteilungen in die Klassifikationen

Tabelle 28: TNM-Klassifikation (der ENETS von 2006) der funktionell inaktiven NET des Duodenums			
Stadium		Anzahl (Gesamtanzahl n = 6)	Prozentuelle Verteilung
Stadium I	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	5	83,3%
Stadium IV	jedes T jedes N M <sub>1</sub>	1	16,7%

Tabelle 29: WHO-Klassifikation (2000) der funktionell inaktiven NET des Duodenums, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)			
	Stadium I	Stadium IV	Gesamt
Anzahl	5	1	6
WHO-Einteilung			-
Gruppe 1a	5	-	5
Gruppe 2	-	1	1

## Allgemeine Angaben

Tabelle 30: Angaben zum Alter bei ED sowie zur Geschlechterverteilung funktionell inaktiver NET des Duodenums, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)			
	Stadium I	Stadium IV	Gesamt
Anzahl	5	1	6
Alter bei ED [J.]	50-72	46	46-72
Median [J.]	66		60
Mittelwert [J.]	62		60
Geschlecht			
weiblich	2	1	3
männlich	3	-	3

## Klinische Beschwerdesymptomatik der funktionell inaktiven NET des Duodenums

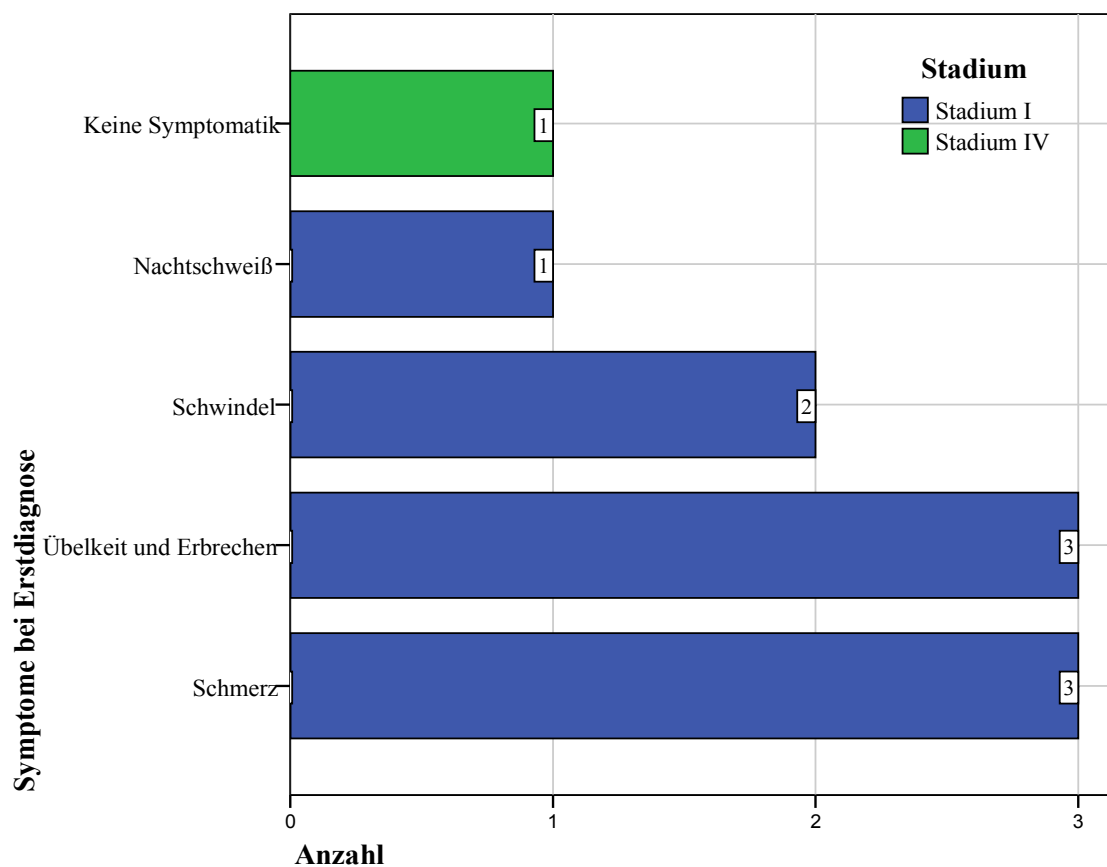


Abbildung 6: Symptome bei Erstdiagnose funktionell inaktiver duodenaler NET, unterteilt nach der Stadieneinteilung der ENETS von 2006

## Diagnostik der duodenalen NET

Die bildgebenden Verfahren, die den Hinweis auf eine Raumforderung im Duodenum ergaben, werden in der Tabelle 31 zusammengefasst.

<b>Tabelle 31: Diagnostik - Bildgebende Verfahren – funktionell inaktiver NET des Duodenums, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)</b> Ergänzend wurde hier eine grobe Übersicht über die Therapie, die Tumorgöße sowie die Metastasenlokalisation oder evtl. Zweittumoren angeführt (Neg = kein Nachweis, Pos = Nachweis des Tumors, - = nicht verwendet, St. = Stadium, Kontrastmittel-CT (CT-KM) sowie MRT und US bezogen sich auf eine Untersuchung des Abdomens, OP = chirurgische Entfernung des Primärtumors, E = Endoskopische Entfernung)													
TNM-Stadium	Patient	Bildgebung für <b>Tumor des Duodenum</b> (zur Diagnosestellung)									Therapie	Tumorgöße	Metastasen oder Zweittumor
		CT-KM	MRT	US	EUS	Gastroskopie	Kapsel-endoskopie	MIBG	SRS	OP			
St. I	1	Neg	-	Neg	Pos	Pos	-	-	Neg	Pos	OP	<1cm	-
	2	Neg	-	Neg	Pos	Pos	-	-	Neg	Pos	OP	<1cm	Z.n. Mammakarzinom links
	3	Neg	-	Neg	-	Pos	-	-	-	-	E	<1cm	-
	4	-	-	-	-	Pos	-	-	Pos	-	E	<1cm	-
	5	Neg	-	Neg	Pos	Pos	-	-	-	Pos	OP	<1cm	-
St. IV	6	Neg	Neg	Neg	-	Neg	Pos	Neg	Neg	Pos	OP	1-2cm	Leber, LK, Lunge

## Therapeutisches Vorgehen bei funktionell inaktiven duodenalen NET

<b>Tabelle 32: Zusammenfassung der Therapie bei funktionell inaktiven NET des Duodenums, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)</b>			
Stadium	Stadium I	Stadium IV	Gesamt
Anzahl	5	1	6
<u>Endoskopische Abtragung</u>	2	-	2
Alter [J.]	53 + 66	-	53 + 66
Beobachtungsdauer [Mo.]	102 + 78	-	102 + 78
Verlauf	2xCR	-	2xCR
<u>Resektion</u>	3	1	4
Zusätzliche Therapie postoperativ	-	1	1
Biotherapie	-	1	-
Chemotherapie	-	1	-
Alter [J.]	50 – 72	46	46-72
Median [J.]	71		61
Mittelwert [J.]	64		60
Beobachtungsdauer [Mo.]	79-88	25	25-88
	87		83
Median [Mo.]	85		70
Mittelwert [Mo.]			
Verlauf	3xCR	1xPD	3x CR 1x PD

Bei einer Patientin kam es zur Metastasierung des duodenalen NET in die Leber - pathologisch mittels sonographischer Punktion bestätigt -, wobei der Nachweis über eine CT-KM, US und US-KM erfolgte. In SRS, MRT und MIBG konnten die Metastasen dagegen nicht nachgewiesen werden.

Im Verlauf stellten sich in der CT-Untersuchung eine Metastase im linken Unterlappen der Leber sowie vergrößerte Lymphknoten in Thorax und Abdomen dar.

Postoperativ wurde eine Biotherapie mit retardiertem Octreotid (Sandostatin-LAR® 20mg/Mo.) in Kombination mit Interferon  $\alpha$ -2a (4,5Mio. IE s.c. 3x/Wo.) - siehe Übersicht in Tabelle 37, Seite 95 - sowie eine Chemotherapie mit 5-FU + Streptozotocin verwendet. Der Beobachtungszeitraum nach Einleitung der Chemotherapie war mit 3 Monaten zu gering, um weitere Aussagen über den Krankheitsverlauf machen zu können.

### Angaben zur Pathologie des Tumors

<b>Tabelle 33: Pathologie funktionell inaktiver NET des Duodenums, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006)</b>			
	Stadium I	Stadium IV	Gesamt
Anzahl	5	1	6
Genaue Lage			
Bulbus duodeni	5	-	5
Distales Duodenum	-	1	1
Histologiegewinnung			
Resektion	3	1	4
Duodenale Biopsie	2	-	2
Grading			
G <sub>x</sub>	2	-	2
G <sub>1</sub>	3	-	3
G <sub>2</sub>	-	1	1
G <sub>3</sub>	-	-	-
Solitäre Tumore	5	1	6
Angioinvasion			
A <sub>x</sub>	-	1	1
A <sub>0</sub>	5	-	5
A <sub>1</sub>	-	-	-

## Follow-up der Patienten mit funktionell inaktiven duodenalen NET

Tabelle 34: Follow-up der Patienten mit funktionell inaktiven duodenalen NET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006), der Grading-Einteilung der ENETS (2006) und der WHO-Klassifikation (2000)			
TNM-Klassifikation der ENETS (2006)			
	Stadium I	Stadium IV	Gesamt
Anzahl	5	1	6
Beobachtungsdauer [Mo.]	78-102	25	
Median [Mo.]	87	-	
Mittelwert [Mo.]	87	-	
Verlauf			
Komplette Remission (CR)	5	-	
Progress der Erkrankung (PD)	-	1	
Grading-Einteilung der ENETS (2006)			
Grading	G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub>	Gesamt (ohne G <sub>x</sub> )
Anzahl	3	1	4
Beobachtungsdauer [Mo.]	79-88	25	
Median [Mo.]	87	-	
Mittelwert [Mo.]	84	-	
Verlauf	3x CR	1x PD	3x CR, 1x PD
WHO-Klassifikation (2000)			
	Gruppe 1a	Gruppe 2	Gesamt
Anzahl	5	1	6
Beobachtungsdauer [Mo.]	78-102	25	
Median [Mo.]	87	-	
Mittelwert [Mo.]	87	-	
Verlauf	5x CR	1x PD	



### **3.3.2 Funktionell aktive NET des Duodenums - Gastrinom (Kasuistik)**

Eine 34jährige Patientin stellte sich im Jahr 2001 mit rezidivierenden Magenulzera und Verdacht auf ein Zollinger-Ellison-Syndrom im Universitätsklinikum Regensburg vor. Anamnestisch bestanden seit ca. 4 Jahren abdominelle Schmerzen und Diarrhoe. Zwei Monate vor der Vorstellung im Universitätsklinikum Regensburg musste ein perforiertes Magenulkus chirurgisch versorgt werden. Nach Absetzen von Pantoprazol (2 x 40 mg täglich) zeigten sich erneute Ulzera im Magenbereich. Weitere Vorerkrankungen waren nicht bekannt. In der Familienanamnese waren ein Onkel und eine Tante der Patientin an einem nicht genauer ermittelbaren „Darmtumor“ erkrankt. Der Vater der Patientin litt vermehrt an Gastritiden und hatte immer Magen-Darm-Beschwerden. Er verstarb bei einem Verkehrsunfall.

Das Routinelabor bei Erstvorstellung im Jahr 2001 zeigte keine Auffälligkeiten. Der Serumgastrinspiegel befand sich mit 4705pg/ml weit über dem Normbereich (normal < 1500pg/ml). Des Weiteren wurde bei der Patientin ein Sekretintest ausgeführt, der mit einer Steigerung auf max. 30077 pg/ml hochgradig verdächtig für das Vorliegen eines Gastrinoms war. Mittels MRT (Abdomen) wurde eine ca. 3,0cm x 2,3cm große Raumforderung unklarer Genese im Mesenterium auf Höhe des linken Nierenstiels dargestellt. Diese wurde auch in US als Raumforderung im linken Oberbauch unter der Bauchwand mit einer Größe von 2,9cm x 1,7cm x 2,2cm beschrieben. In der SRS kam es im Bereich des Mittelbauches in Höhe des linken Nierenbeckens zu einer verstärkten Anreicherung. Eine Gastroskopie und ein EUS ergaben keinen Tumornachweis.

Einen Monat nach Erstvorstellung im Universitätsklinikum erfolgte der chirurgische Eingriff, wobei sich intraoperativ am Treitzschen Ligament ein walnussgroßer, im Mesenterium gelegener Tumorknoten zeigte. Da im Darmlumen ein weiterer Knoten zu tasten war, wurde ein gut 10 cm langes distales Duodenalsegment mit dazugehörigem Mesenterium reseziert. Makroskopisch zeigte sich eine ca. 1cm messende, weißlich-derbe Formation im Schleimhautniveau und sechs bis zu 2,7 cm

messende, bindegewebig bekapselte Knoten mit teils bräunlicher, teils weißlicher Schnittfläche. Im histologischen Befund zeigte das Karzinom einen maximalen Durchmesser von 1,1 cm. Man erkannte ein differenziertes neuroendokrines Karzinom mit in Zellgruppen angeordneten Karzinomverbänden und mit umgebender desmoplastischer Stromareaktion, die die oberflächliche Mucosa unterminierte und die Submucosa infiltrierte. Die Zellkerne zeigten ein monomorphes Bild mit leichter Hyperchromasie und Nukleolenbildung. Des Weiteren erkannte man 6 Lymphknotenmetastasen dieses differenzierten neuroendokrinen Karzinoms mit vereinzelt komplett aufgebrauchter Lymphknotenstruktur. Immunhistochemisch zeigten sich fast alle Tumorzellen positiv hinsichtlich Gastrin und negativ im Bezug auf Insulin, ACTH, Calcitonin, Serotonin, VIP und Glukagon. Der Tumor konnte in der WHO-Klassifikation der neuroendokrinen Tumore des Duodenums und proximalen Jejunums der Gruppe 2, einem hoch differenzierten neuroendokrinen Karzinom mit niedrig malignem Verhalten, zugeordnet werden. Nach der Klassifikation nach ENETS von 2006 entsprach der Tumor retrospektiv einem Stadium IIIb mit  $T_2N_1M_0$  ohne Angaben zu Angio- bzw. Lymphangioinvasion mit tumorfreien Präparat-Absetzungsrandern ( $R_0$ ). Ein Proliferationsmarker wurde histologisch nicht bestimmt. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos und die Gastrinwerte fielen postoperativ innerhalb von 2 Monaten auf 546pg/ml (normal < 90pg/ml) ab. Im gesamten Krankheitsverlauf bis zum Ende der Untersuchung blieben die Serumgastrinwerte unter fortgeführter Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren erhöht. Nach Auslassversuchen kam es erneut zu abdominellen Beschwerden wie Übelkeit und Schmerzen.

In den Nachsorgeuntersuchungen wurden bisher dreimal Lebermetastasen nachgewiesen. Nach zunächst unauffälligen Untersuchungen mittels SRS, US, CT-KM (Abdomen) sowie CT-KM (Thorax) kam es 15 Monate nach der Erstdiagnose (im Jahr 2002) in einer SRS zu einer ersten Anreicherung in der Leber. Wobei es auch zu einem erneuten Anstieg des Serumgastrin bis auf 1005pg/ml (normal < 90pg/ml) kam. Im weiteren Verlauf konnten auch mittels MRT, CT-KM und US-KM

Läsionen im Lebersegment VI bestätigt werden. Eine Läsion im Segment VIII war schlecht abgrenzbar. 22 Monate nach Erstdiagnose wurde die Läsion im Segment VI durch eine KM-sonographisch gesteuerte RITA komplikationslos abladiert. Der Gastrinspiegel sank von 1038pg/ml vor dem Eingriff auf 410pg/ml (6 Monate nach dem Eingriff) (normal < 90pg/ml). 53 Monate nach Erstdiagnose (im Jahr 2003) zeigte sich erneut in der SRS eine fokale Anreicherung in der Leber sowie im CT-KM (Abdomen) und US-KM eine Läsion zwischen dem Segment VI und VII, welche 54 Monate nach Erstdiagnose wiederum durch eine KM-sonographisch gesteuerte RITA abladiert wurde. Zum Zeitpunkt der Ablation zeigten sich folgende pathologische Tumormarker: NSE i.S. 18,8µg/l (normal < 12,5µg/l) und Gastrin i.S. 401pg/ml (normal <90pg/ml). Der dritte Nachweis von Lebermetastasen (82 Monate nach Erstdiagnose) erfolgte in einer PET-(Ga)-CT-Untersuchung. Der Serumgastrinwert lag bei 1013pg/ml (normal <90pg/ml). 84 Monate nach Erstdiagnose (im Jahr 2008) erfolgte eine explorative Laparoskopie mit Subsegmentresektionen in den Lebersegmenten IVa, IVb, V und am Mündungsbereich der rechten Lebervene. In den Resektaten stellte sich im Segment V ein max. 2cm großer, abgekapselter Leberinfarkt ohne Anhalt für Malignität dar. Im Segment IVa konnte ein weißer ca. 0,6cm x 0,4cm messender Knoten aus in Ballen gelegenen Tumorverbänden nachgewiesen werden, der histologisch einer Lebermetastase des vordiagnostizierten differenzierten, neuroendokrinen Karzinoms des Dünndarms entsprach. Im Segment IVb zeigte sich ebenfalls eine solche ca. 0,5cm große Lebermetastase. Auch im Mündungsbereich der rechten Lebervene konnte eine Metastase nachgewiesen werden. Eine weitere intraoperative Inspektion, Palpation und intraoperative Sonographie von Pankreas, Duodenum sowie des Unterbauches zeigte keine weiteren tumorverdächtigen Läsionen.

Der Untersuchungszeitraum dieser Studie endete ca. 2 Monate (86 Monate/ 7 Jahre nach ED) nach der Subsegmentresektion dieser Lebermetastasen. Der Serumgastrinspiegel lag postoperativ bei 620pg/ml (normal <90pg/ml). Die Patientin benötigte weiterhin eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitor (PPI 40mg 2-3x/Tag).

## **4. Diskussion**

Ziel dieser Arbeit war es, das Vorkommen von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren am Universitätsklinikum Regensburg zu erfassen und weiter zu charakterisieren. Die genaue Analyse beschränkte sich auf die Lokalisationen Pankreas, Magen und Duodenum. Für diese war 2006 in einer Konsensusfindung der ENETS eine TNM-Klassifikation vorgeschlagen worden [11-13], die in dieser Form für gastroenteropankreatische NET [14] und pankreatische NET [54-57] in Zwischenzeit bereits validiert wurde. Neben den epidemiologischen Kennzeichen der NET interessierten zum einen die Sensitivität der zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren und zum anderen die Frage nach den Therapiekonzepten.

### **4.1 Epidemiologie, Charakteristika und Klinik der NET**

Im Zeitraum von 1992 bis 2008 wurden am Universitätsklinikum Regensburg 252 Patienten mit NET vorstellig. 47 Patienten hatten einen NET im Pankreas, 24 einen im Magen und 7 einen im Duodenum. 11 Patienten über diese Lokalisationen wurden aufgrund fehlender Verlaufsdaten von weiteren Auswertungen bezüglich Klinik, Diagnose oder Therapie ausgeschlossen.

#### **Epidemiologische Angaben zu pNET**

Von den 252 Patienten im vorliegenden Patientenkollektiv fand sich in 47 Fällen ein neuroendokriner Tumor im Pankreas (18,6% aller NET, s. Tabelle 4). Dies ist vergleichbar mit anderen zentrumbasierten Studien, wie sie in Berlin oder Rom durchgeführt wurden, in denen der Anteil an pNET über alle gastroenteropankreatischen Lokalisationen bei 24,6% bzw. 42,9% lag [20, 21]. Dagegen zeigten bevölkerungsorientierte Studien über „Karzinoide“ (Schweden, USA, Niederlande) ein geringeres prozentuelles Vorkommen. So lag der Anteil bei Quaadvlieg et al. (2001) bei 0,02% [18] und bei Modlin et al. (2003) bei max. 0,80%

[19]. In einer Studie von Hemminki et al. (2001) wurde das Pankreas als Lokalisationsort unter „Andere“ zusammengefasst, wobei dieser Anteil ungefähr 9,9% betrug [16]. In einer anderen Studie (2000) in einem Kanton in der Schweiz wurde die Lokalisation Pankreas als eigenständige Lokalisation nicht weiter berücksichtigt [17].

Ein Grund für diese prozentual größeren Anteile in den zentrumbasierten Studien sowie im vorliegenden Patientenkollektiv könnte an der Position eines Universitätsklinikums mit den erweiterten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten liegen. Auf der andern Seite wurden viele pNET in älteren Studien nicht aufgenommen, da historisch eine Trennung zwischen Karzinoiden und Inselzelltumoren vorgenommen wurde [20].

Das Alter bei den untersuchten Patienten mit pNET lag zwischen 21 und 85 Jahren (durchschnittlich 52 Jahre) und entsprach damit einer Studie von Pape et al., in der man ein Alter von 24-81 Jahren (durchschnittlich 54 Jahre) erfasste [20]. Männer waren in dieser Lokalisation über alle Altersgruppen bei vorliegenden Patientenkollektiv mit 51,1% gering bevorzugt, was sich auch in anderen Studien zeigte (Anteil der Männer: 55,1 und 55,7%) [19, 20].

### **Epidemiologische Angaben und klinische Beschwerdesymptomatik funktionell inaktiver NET**

Im vorliegenden Patientenkollektiv fanden sich prozentuell mehr nichtfunktionelle Tumore (79,1%). Bezüglich der pankreatischen Tumore lag der Anteil bei 68,3%.

In der Literatur finden sich ähnlich hohe Ergebnisse. Der prozentuelle Anteil von nichtfunktionellen pNET lag in einigen Studien zwischen 59% und 68% [21, 54, 58] und in einer Zusammenfassung bis 85% [1]. Des Weiteren machten funktionell inaktive Tumoren oder Tumoren mit unspezifischen Symptomen mit einer Häufigkeit von 59-69% die Mehrzahl der gastroenteropankreatischen NET aus [20, 21, 58]; in der duodenopankreatischen Region lag ihr Anteil bei 54% [59]. Abweichungen zu vorliegendem Ergebnis könnte durch deren Einschlusskriterien und möglicherweise durch die unterschiedliche Interpretationen von „Funktionell“

und „Nichtfunktionell“ erklärt werden. In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten ohne eine Hormonproduktion mit typischer Klinik (z.B. rezidivierende Ulzera bei Gastrinom), trotz biochemischen Nachweises eines erhöhten Hormonspiegels, den nichtfunktionellen Tumoren zugeordnet (analog [1, 32]). Zu unspezifischen Symptomen gehören vor allem abdominelle Schmerzen (56,6% [58] und 78,8% [32]), wie sie auch bei unseren Patienten am häufigsten vorkamen (64,2%). Weitere oben angeführte unspezifische Beschwerden bei gastroenteropankreatischen NET zeigen ein ähnliches Verteilungsmuster in anderen Studien [20, 22, 58, 60]; z.B. lag Gewichtsverlust bei funktionell inaktiven NET in vorliegender Studie bei 26,4% und in anderen Studien bei 22,4% [58] und bei 36% [20].

### **Epidemiologische Angaben und klinische Beschwerdesymptomatik funktionell aktiver NET**

Bei den funktionell aktiven pNET lagen am häufigsten Insulinome vor (21,3%), gefolgt von Gastrinomen (2,1%) und Glukagonomen (2,1%). Diese Verteilung entspricht den Ergebnissen der Studien von Ekeblad et al. und Liu et al. [54, 61].

### **Karzinoid-Syndrom**

Ein Patient mit Primärtumor im Bereich des Pankreas zeigte bei Erstdiagnose eine Hypersekretion von Serotonin (mit Karzinoid-Syndrom). In einer Studie von Pape et al. [20] hatten Patienten mit einer Hypersekretion von Serotonin ihren Primärtumor zu 65,3% im Mitteldarm (vorwiegend Ileum, 55,8%) und zu 21,1% im Vorderdarm (davon vorwiegend Pankreas, 11,6%). Da die Hormone normalerweise in der Leber inaktiviert werden, tritt ein Karzinoidsyndrom erst dann auf, wenn Tumorzellen in die Leber metastasieren und so Hormone über die Lebervene an den Körper abgeben [31]. Der Patient der Kasuistik im vorliegenden Patientenkollektiv mit Karzinoid-Syndrom hatte bereits bei Erstdiagnostik Lebermetastasen.

### Insulinom

Den Großteil an funktionell aktiven pNET machen in der Literatur die Insulinome aus [1, 24, 60], 40-70% aller funktionell aktiven NET des Pankreas [1]. Männer und Frauen sind gleichhäufig betroffen und ihr Alter liegt zwischen 30 und 60 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnosestellung [24, 62]. Tumoren mit einer durchschnittlichen Größe von 0,5-1,5cm kommen zu ca. 8-17% multipel vor und sind zu ca. 95% benigne [1, 24, 62]. 5-10% der Patienten mit einem Insulinom zeigen ein MEN1-Syndrom [1, 24, 62]. Bei vorliegenden Patienten war die Altersspanne weiter gefasst (von 21-74 Jahren), wobei der mediane Wert mit 44 Jahren im oben angegebenen Bereich lag. Das Geschlechterverhältnis war zu Gunsten der Frauen verschoben (7 der 10 Patienten waren weiblich). Bei 2 Patienten (20%) kam es zum Auftreten multipler Tumore. Die durchschnittliche Größe lag bei 1-2cm. Eine Patientin (10%), bei der außerdem ein MEN1-Syndrom vorlag, zeigte nach Jahren eine Metastasierung. Die Patienten zeigten die typische Klinik (siehe Tabelle 1). Zusammenfassend stellen sich im vorliegenden Patientenkollektiv Insulinome in ihrer Charakteristik ähnlich wie in der Literatur beschrieben dar.

### Gastrinom

Nach Literaturangaben fallen Gastrinome durch abdominelle Schmerzen bei rezidivierenden Ulzerationen und Durchfall auf (siehe Tabelle 1) [1, 24, 60]. Die Maldigestion und Steathorrhöe kommt durch die Inaktivierung der Pankreasenzyme durch Hyperazidität und der Zerstörung der gastralen und duodenalen Schleimhaut zu Stande [24]. 10-30% aller funktionell aktiven NET des Pankreas sind Gastrinome [1, 62]. 30% der Gastrinome liegen meist solitär im Pankreas, 60% solitär oder multipel besonders im proximalen Duodenum [1, 24, 62]. Es erkrankten bevorzugt Männer zwischen 30 und 50 Jahren bei pNET [62].

Die pankreatischen Tumore liegen meist im Pankreaskopf und sind überwiegend maligne. Die durchschnittliche Größe liegt über 2 cm und sie sind häufig von regionalen Lymphknoten- (45%) und Lebermetastasen (> 10%) begleitet [1, 24, 62].

Die Prognose der duodenalen Gastrinome ist besser. Sie haben seltener Lebermetastasen und häufiger Lymphknotenmetastasen (LK-Metastasen bei ED 60-90% [1]) und sind häufig kleiner als 1cm [1, 24]. 95% der Metastasen bei Gastrinomen treten innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung auf [1, 24, 62]. Ein 58jähriger Patient im Regensburger Patientenkollektiv hatte ein pankreatisches Gastrinom, das mit einer Tumorgöße von 2,7cm und den Lebermetastasen (Rezidive innerhalb des ersten Jahres) dieser Charakteristik entsprach (Siehe „Kapitel 3.1.3.2“). Und auch das duodenale Gastrinom der 34jährigen Patientin zeigte mit einer Primärtumorgöße von 1,1cm und größeren Lymphknotenmetastasen (max. 2,7cm) sowie einer erst später auftretenden Lebermetastasierung eine Übereinstimmung mit den in der Literatur angegebenen allgemeinen Eigenschaften duodenaler Gastrinome (Siehe „Kapitel 3.3.2“).

#### Glukagonom

Bei der 58jährigen Patientin mit einem pankreatischem Glukagonom von 4cm Durchmesser im Pankreasschwanz wurde die Diagnose nach dem Auftreten einer chronischen Hautveränderung gestellt (Siehe „Kapitel 3.1.3.3“). Laut Literatur betrifft dieser Tumor Patienten um die 50 Jahre, wobei es unterschiedliche Angaben zum Geschlechterverhältnis gibt [1, 62]. Die Glukagonome liegen wie bei vorliegender Patientin bevorzugt im Pankreaskorpus und –schwanz und haben durchschnittlich bei einer Größe > 4cm [1, 24, 62]. Der Anteil an funktionell aktiven NET des Pankreas liegt bei ca. 1% [62]. Die möglichen Symptome wurden in Tabelle 1 aufgelistet. Diese Art der funktionell aktiven pNET ist zu > 60% maligne [1, 24, 62].



### **Epidemiologische Angaben zu gastralen NET**

Die Häufigkeit für gastrale NET liegt in mehreren Studien zwischen 1,96 – 5,85% bezogen auf alle NET [16-19, 63]. Aus dem SEER-Register (1992-1999) ergab sich für Magenkarzinoide eine prozentuelle Häufigkeit von 5,85% über alle „Karzinoide“ und von 8,7% über alle „gastrointestinalen Karzinoide“ [63]. Im Vergleich dazu betrug der Anteil von gastralen NET in der früheren SEER-Erhebung (1959-1969) 2,2% über alle „Karzinoide“ sowie 2,6% über alle „gastrointestinalen Karzinoide“ [63]. Modlin et al. führten den Anstieg in der SEER-Datenbank zum einen auf eine verbesserte Diagnostik und zum anderen auf Änderungen der Aufnahmekriterien vom SEER-Register zurück [63]. In einer zentrumsorientierten Studie von Pape et al. fand sich ebenfalls ein größerer Anteil von 9,5% innerhalb von gastroenteropankreatischen NET [20].

Von den 252 Patienten im vorliegenden Patientenkollektiv fand sich in 24 Fällen ein NET im Magen (9,5% aller NET, s. Tabelle 4), wobei die gastralen NET meist zufällig bei einer Gastroskopie entdeckt wurden. Dieser Anteil entspricht den Werten, die bei Pape et al. und bei der späteren SEER-Erhebung angegeben wurden [20, 63].

Mit einem Alter zwischen 25 und 79 Jahren bei Erstdiagnose (durchschnittlich und median 55 Jahre) war vorliegendes Patientengut jünger im Vergleich zu den Altersangaben in den Studien von Hemminiki et al. (medianes Alter gastraler NET bei Männer 60 Jahre und bei Frauen 63 Jahre [16]), von Borch et al. (Typ 1 „Karzinoid“ median 66 Jahre und Typ 3 „Karzinoid“ median 71 Jahre [64]) und von Modlin et al. (durchschnittlich bei 62,4 bis 63,8 Jahren [65]). In einer Übersichtsarbeit von Klöppel et al. wurde für gastrale NET vom Typ 1 und Typ 3 ein Alter zwischen 50-60 Jahre angegeben, was den Beobachtungen bzgl. des durchschnittlichen Alters in dieser Studie entspricht [10].

Mit 58,3% waren die Frauen im vorliegenden Patientenkollektiv häufiger von einem gastralen NET betroffen als die Männer, was sich mit der Studienlage deckte. Modlin et al. berichteten ebenfalls, dass Frauen mit 64,5% bevorzugt an einem

Magenkarzinoid erkrankten [63]. Andere Quellen gehen von beinahe gleichen Geschlechtsverteilungen aus [16, 20].

### **Klinische Beschwerdesymptomatik der gastralen NET**

Der Nachweis eines gastralen NET im vorliegenden Patientenkollektiv erfolgte zu 100% endoskopisch. 6 von 19 Patienten (n = 31,6%) hatten bei Diagnosestellung keine Beschwerden. Am häufigsten litten die Patienten unter epigastrischen Schmerzen (n = 8 oder 42,1%). Bei gastralen NET liegen sehr selten funktionell-aktive Serotonin-, Somatostatin- oder Gastrin- produzierende Tumore vor [1, 5, 66]. Meist fallen die Patienten zufällig oder durch Schmerzen, durch eine Anämie (perniziöse Anämie oder akute Blutungsanämie), durch Erbrechen oder durch Diarrhöen auf [65, 66]. Es wird in der Literatur beschrieben, dass 0,5-11% der Patienten an einem atypisches Karzinoidsyndrom erkranken [5, 51, 66, 67]. Das atypische Karzinoidsyndrom wird durch eine Erhöhung von 5-Hydroxytryptophan – gebildet in den ECL-Zellen – hervorgerufen, einem Vorläufer von 5-Hydroxytryptamin (Serotonin). Im Gegensatz zu dem klassischen Syndrom zeigen diese Patienten intensivere Flush-Symptomatik, Lippen- und Angioödeme und Teleangiektasien [67]. In dieser Studie hatten die Patienten kein atypisches Karzinoidsyndrom oder spezifische Beschwerden. Bei der geringen Fallzahl konnten keine Unterschiede innerhalb der Klinik zwischen den gastralen Typen 1 und 3 aufgezeigt werden.

### **Epidemiologische Angaben nach der Typen-Klassifikation**

Der Anteil von gastralen NET Typ 1 liegt bei 70-85% [1, 5, 10, 24]. Dieser hohe Anteil zeigte sich auch im vorliegenden Patientenkollektiv (84,2%). Frauen erkrankten – wie in der Literatur beschrieben (70-80%) – auch in der vorliegenden Studie bevorzugt [5, 10]. Im Regensburger Patientenkollektiv zeigten sich typischerweise, wie auch in externen Studien, multifokal auftretende, kleine, breitbasige polypoide Läsionen im Magenkorpus [1, 5, 10, 24].

Kein Patient am Universitätsklinikum Regensburg zeigte eine Verbindung mit einer vererbten multiplen endokrinen Neoplasie Typ I und so einen gastralen NET Typ 2.

Ein NET vom Typ 3 des Magens ist ein sporadischer Tumor, der ohne atrophische Gastritis oder bekannte genetische Ursachen entsteht und mit 13-20% der gastralen NET als zweithäufigster Typ vorliegt [1, 5, 10, 24]. Diesen sporadischen Tumor zeigten 3 von 19 Patienten im vorliegenden Patientengut. Der Tumor trat bei unseren Patienten, wie in anderen Studien, solitär ohne bevorzugte Lokalisation im Magen auf [1, 5, 10, 24].

### **Epidemiologische Angaben zu duodenalen NET**

Neuroendokrine Tumoren des Duodenums sind selten. In den ENETS Guidelines von 2004 ging man von einer jährlichen Inzidenz von unter 0,1 pro 100 000 Einwohner aus [5]. Die Häufigkeit der duodenalen NET an allen NET lag in der frühen SEER-Studie (1973-1991) bei 1,94% und in der späten SEER-Studie (1992-1999) bei 3,83% [19]. In der Studie von Pape et al. ging man von einer prozentualen Häufigkeit innerhalb von gastroenteropankreatischer NET von 4,7% aus [58]. In vielen Bevölkerungsstudien wurde die Lokalisation im Dünndarm nicht weiter in Duodenum, Jejunum oder Ileum unterteilt, was die Auswertung für diese Lokalisation erschwert [16-18].

Von den 252 Patienten im vorliegenden Patientenkollektiv fand sich in 7 Fällen ein neuroendokriner Tumor im Duodenum (2,8% aller NET, s. Tabelle 4). Dieser niedrige Anteil entspricht den Werten, die in den amerikanischen Studien angegeben wurden [19].

Das Alter der ausgewerteten Patienten bei Erstdiagnose lag zwischen 34 und 72 Jahren (durchschnittlich bei 56 Jahren), was den Werten in einer Studie von Soga et al. entspricht [22].

Männer sind in anderen Studien etwas häufiger von einem duodenalen NET betroffen (54,1% Männer in der SEER-Studie von 1973-1999 [19] und 56,2% bei Soga et al. [22]). Vorliegendes Patientenkollektiv zeigte eine leichte Abweichung in

Richtung der Frauen, wobei sich bei der kleinen Patientenzahl keine Gründe für diese Abweichung erschließen lassen. Auch kam es in einer Studie von Levy et al. zu einer Bevorzugung des weiblichen Geschlechts (Frauen 51,5% [68]).

### **Klinische Beschwerdesymptomatik der duodenalen NET**

Seit langem werden die duodenalen NET abhängig von ihrer hormonellen Aktivität in folgende Gruppen unterteilt [1, 5, 24, 69]: Gastrinom (66,7% aller duodenalen NET), Somatostatinom (15-20% aller duodenalen NET, mögliche Assoziation zur Neurofibromatose 1), nichtfunktioneller Tumor (ca. 5% aller duodenalen NET), neuroendokrines Karzinom und Paragangliom sowie Serotonin-produzierender Tumor.

Die Charakteristika von duodenalen und pankreatischen Gastrinomen wurden bereits weiter oben in der Diskussion (S.75ff.) ausgeführt. Im vorliegenden Patientenkollektiv lagen am häufigsten funktionell inaktive Tumore vor. Für die Abweichung vom oben genannten Verteilungsmuster sowie das Fehlen weiterer funktionell aktiver Tumore konnten aufgrund der geringen Fallzahlen keine Ursachen ermittelt werden.

Funktionell inaktive Tumore des Duodenums können sich je nach Tiefeninfiltration und Proliferationsindex prognostisch günstig oder ungünstig verhalten [24]. Gelegentlich lassen sich immunhistochemisch Hormone wie Gastrin nachweisen [1]. Bei Levy et al. waren abdominelle Schmerzen die häufigsten Erstbeschwerden bei duodenalen NET, gefolgt von Beschwerden einer Blutungsanämie, Ikterus, Erbrechen, Durchfall, Flush und Hyperpigmentierung der Haut [68]. Bei einem Patienten wurde der Tumor zufällig in der Bildgebung entdeckt [68]. Ähnliche Beschwerden kamen auch im vorliegenden Patientenkollektiv vor. Die meisten Patienten zeigten einen benignen Krankheitsverlauf, da sich der Tumor in einem frühen (meist hochdifferenzierten) Stadium bei Erstdiagnose befand. Bei einem Patienten lag bereits bei Erstdiagnose eine Metastasierung vor, wobei der Primärtumor im Duodenum (mit einem Grading von G2) erst nach Entdeckung der Metastasierung mittels Kapselendoskopie sowie intraoperativ nachgewiesen wurde.

Zusammenfassend zeigt vorliegendes Patientenkollektiv für pankreatische, gastrale und duodenale NET keine größeren Abweichungen von der in der Literatur angegebenen Epidemiologie. Innerhalb der Beschreibung der Tumorcharakteristika (z.B. Entität, Größe oder multiples Auftreten) unterteilt nach Lokalisationen kam es zu Abweichungen im Vergleich zu den in der Literatur vorgelegten Charakteristika. Dabei muss zum einen die kleine Fallzahl vorliegender Studie berücksichtigt werden. Zum anderen zeigten sich gerade bei prozentualen Häufigkeitsangaben innerhalb der Literatur deutliche Unterschiede. Durch unterschiedliche Nomenklaturen werden Vergleiche zwischen den Häufigkeitsangaben erschwert. Eine einheitliche Klassifikation wie die TNM-Klassifikation verspricht für die Zukunft genauere Vergleichsmöglichkeiten.

## 4.2 Diagnostik

Bei den NET in vorliegendem Kollektiv wurden die in der Einleitung angeführten Methoden verwendet. Die Sensitivität zu einigen ausgewählten Verfahren wird zum besseren Vergleich mit den ermittelten Ergebnissen in Tabelle 35 und Tabelle 36 zusammengefasst.

<b>Tabelle 35: Sensitivität einiger ausgewählter bildgebender Verfahren in anderen Studien</b>			
<b>Diagnostik</b>	<b>Lokalisation des Primärtumors</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Quelle</b>
Transabdominelle Sonographie (US)	Pankreas	43-63%	Übersicht in [24]
	Pankreas	20-86%	Übersicht in [70]
	Pankreas (ohne Insulinome)	Ca. 60%	Übersicht in [29]
	< 1cm	43%	Übersicht in [29]
	Pankreas	58%	Einzelstudie [61]
	Magen, Duodenum, Pankreas und Leber	32%	Einzelstudie [71]
	kleiner 2cm	6%	Einzelstudie [71]
	Nur Pankreas	41%	Einzelstudie [71]
Computertomographie (CT)	Gastrointestinale Karzinoide (incl Pankreas, ohne Inselzelltumoren)	76-100%	Metaanalyse in [65]
	Pankreas	78%	Übersicht in [70]
	Pankreas	Bis zu 82%	Übersicht in [24]
	Pankreas	72 oder 82%	Übersicht in [29]
	Endokrine Tumore des Verdauungstraktes (Pankreas, Duodenum, Rektum, Ileum, CUP)	94%	Einzelstudie [72]
	Pankreas	100%	Einzelstudie [72]
	GI-Trakt	80%	Einzelstudie [72]
	Magen, Duodenum, Pankreas und Leber	36%	Einzelstudie [71]
	kleiner 2cm	12%	Einzelstudie [71]
	Nur Pankreas	47%	Einzelstudie [71]
	Pankreas	71%	Einzelstudie [61]
	Pankreas	71%	Einzelstudie [61]
MRT und/oder CT	Gastrointestinale Karzinoide (incl Pankreas, ohne Inselzelltumoren)	Ca. 80%	Metaanalyse in [65]
MRT	Gastrointestinale Karzinoide (incl Pankreas, ohne Inselzelltumoren)	67-81%	Metaanalyse in [65]
	Pankreas	75-100%	Metaanalyse in [29]
	Pankreas	94%	Übersicht in [70]
	Magen, Duodenum, Pankreas und Leber	24%	Einzelstudie [71]
	Kleiner 2cm	0%	Einzelstudie [71]
	Nur Pankreas	29%	Einzelstudie [71]

**Tabelle 36: (Fortsetzung zu Tabelle 35) Sensitivität einiger ausgewählter bildgebender Verfahren in anderen Studien**

Szintigraphie mit <sup>111</sup> Indium – markierten Somatostatin (SRS)	Gastrointestinale Karzinoide (incl Pankreas, ohne Inselzelltumoren)	57-93%	Metaanalyse in [65]
	Gastroenteropankreatische NET	78%	Einzelstudie [73]
	> 1cm	92%	Einzelstudie [73]
	< 1cm	38%	Einzelstudie [73]
	Gastroenteropankreatische NET endokrin inaktiver Tumor	64-80%	Übersicht in [24, 30]
	Gastroenteropankreatische NET Gastrinom	91-100%	
	Gastroenteropankreatische NET mit Karzinoid-Syndrom	73-97%	
	Gastroenteropankreatische NET Glukagonom	98-100%	
	Gastroenteropankreatische NET Insulinom	50-62%	
	Pankreas	Ca. 90%	
	Endokrine Tumore des Verdauungstraktes (Pankreas, Duodenum, Rektum, Ileum, CUP)	77%	Einzelstudie [72]
	Pankreas	78%	Einzelstudie [72]
	GI-Trakt	73%	Einzelstudie [72]
	Magen, Duodenum, Pankreas und Leber	52%	Einzelstudie [71]
	Kleiner 2cm	35%	Einzelstudie [71]
	> 2cm	87%	Einzelstudie [71]
	Nur Pankreas	47%	Einzelstudie [71]
Diagnostik mit <sup>123</sup> I-MIGB (Metaiodbenzylguanidin) (MIGB)	Gastrointestinale Karzinoide	Ca. 50%	Übersicht in [24, 30]
	Gastrointestinale Karzinoide	55-70%	Metaanalyse in [65]
	Inselzelltumore	ca. 9%	Übersicht in [24, 30]
PET mit <sup>18</sup> F-FDG (PET-F)	Gastrointestinale Karzinoide	25-73%	Metaanalyse in [28, 65]
PET mit <sup>68</sup> Gallium-DOTATOC (PET-Ga)	Gastrointestinale Karzinoide	bis zu 100%	Metaanalyse in [28, 65]
Endosonographie (EUS)	Pankreas	80-100%	Übersicht in [3]
	Pankreas	79-100%	Übersicht in [70]
	Pankreas	Bis zu 90%	Übersicht in [24]
	Duodenum	45-60%	Übersicht in [3]
	Magen, Duodenum, Pankreas und Leber	88%	Einzelstudie [71]
	Kleiner 2cm	88%	Einzelstudie [71]
	Nur Pankreas	94%	Einzelstudie [71]

### **Transabdominelle US, CT und MRT**

Im eigenen Kollektiv konnte der Tumor bei 36 von 41 Patienten mit US, CT-KM und/oder MRT im Pankreas lokalisiert werden sowie in weiter unten angeführten Methoden (EUS, SRS, MIBG oder PET) bestätigt werden. Der Nachweis der Tumoren bei den restlichen 5 der 41 Patienten erfolgte dagegen intraoperativ (n = 2), mit EUS (n = 2) oder mittels Angiographie (n = 1). So lag die Sensitivität für die CT-KM (Abdomen) bei pNET über alle Entitäten und alle TNM-Stadien bei 92,1% (35 von 38 Untersuchungen, alle Tumorstadien vertreten). Die Sensitivität für MRT (Abdomen) unter diesen Bedingungen betrug 64,3% (9 von 14 Untersuchungen, alle Tumorstadien vertreten) und die Sensitivität für US betrug 85,7% (30 von 35 Untersuchungen, alle Tumorstadien vertreten).

Im Vergleich zu US und CT liegt also bei MRT-Untersuchungen eine geringere Sensitivität vor. Dieser Unterschied ist am ehesten bedingt durch die geringere Anzahl von MRT-Untersuchungen.

Erst ab einem Stadium von IIa konnte bei gastralen NET der Tumor in der CT-KM (Abdomen) nachgewiesen werden (5 von 18 Untersuchungen, Sensitivität 27,8%). Die US (n = 14) diente bei NET im Magen nicht zur Lokalisierung. Die MRT zeigte in einer von zwei Untersuchungen einen Hinweis auf den Primärtumor im Magen.

Bei den duodenalen NET konnte der Tumor nur bei dem Gastrinom im Stadium IIIB durch US und MRT nachgewiesen werden. Bei den restlichen duodenalen funktionell inaktiven NET dienten weder CT-KM (n = 5) noch MRT (n = 1) oder US (n = 5) für den Nachweis.

### **Endoskopie**

Besonders bei Tumoren von geringem Durchmesser bei duodenalen NET und bei gastralen NET führte die Gastroskopie zur Erstdiagnose des Tumors.

In der Literatur wird angegeben, dass endoskopische Verfahren in Kombination mit EUS zum Nachweis von Tumoren des Magens, des Duodenum und des Pankreas eingesetzt werden [26, 32, 51, 65]. Dabei können Biopsien entnommen werden, die besonders beim gastralen NET wichtig sind, um zwischen den verschiedenen Typen



zu unterscheiden. Mit EUS können Aussagen über die Tiefeninfiltration und die lokoregionale Lymphknotenmetastasierung getroffen werden [28, 65].

Aufgeteilt auf die einzelnen Lokalisationen wurde im vorliegenden Patientenkollektiv der Primärtumor mittels EUS innerhalb des Pankreas bei 13 von 16 Untersuchungen (Sensitivität 81,3%), im Magen bei 7 von 9 Untersuchungen (Sensitivität 77,8%) und im Duodenum bei 3 von 4 Untersuchungen (Sensitivität 75,0%) dargestellt. Über alle Lokalisationen lag die Sensitivität bei 79,3%.

### **Somatostatinrezeptorszintigraphie (SRS)**

Vor etwa 15 Jahren wurde die „Rezeptorszintigraphie“ von neuroendokrinen Tumoren eingeführt [30]. Unter Somatostatinrezeptoren versteht man membranständige Glykoproteine, die vornehmlich von neuroendokrinen Zellen gebildet werden und von denen bisher 5 Subtypen bekannt sind (Somatostatinsubrezeptortyp 2 und 5 sind bei 70-90% aller NET nachweisbar) [1, 24]. Das Verfahren erlaubt bei neuroendokrinen Tumoren eine Ganzkörperuntersuchung nach Lokalisation des Primärtumors und der Metastasen, wobei eine Größe von < 1cm einen limitierenden Faktor der Bildgebung darstellt [30, 74]. Die SRS dient des Weiteren als Verlaufskontrolle nach Operationen, für die Indikationsstellung zur Therapie mit nuklearmedizinischen Verfahren, als Therapiekontrolle der Behandlung mit Somatostatin-Analoga und als Methode zur Differentialdiagnose, falls keine Biopsie des Tumors möglich ist [30].

Im Vergleich zur Tabelle 36 wurde bei den SRS-Untersuchungen in den ausgewählten Lokalisationen (Pankreas, Magen, Duodenum) im vorliegenden Patientenkollektiv nur ein verhältnismäßig geringer Prozentsatz der Primärtumoren (20 von 43 Untersuchungen, Sensitivität 46,5%) dargestellt.

Gründe für die geringe Sensitivität in den eigenen Fallzahlen liegen möglicherweise in der Lokalisation des Tumors, in der Funktionalität des Tumors und in der Tumorgroße.

Bei im Pankreas lokalisierten NET kam es im vorliegenden Kollektiv bei 53,8% (14 von 26 Untersuchungen), bei Lokalisation im Magen bei 41,7% (5 von 12

Untersuchungen) und bei Lokalisation im Duodenum bei nur 20,0% (1 von 5 Untersuchungen) zu einer Anreicherung in der SRS-Untersuchung. Diese Unterschiede sind nicht signifikant bei zu geringer Fallzahl und inhomogenem Verteilungsmuster der Fallzahlen innerhalb der Lokalisationen. Auch blieben Tumorgöße und Entität als weitere mögliche Einflussfaktoren unberücksichtigt. Im Hinblick auf andere Studien (siehe Tabelle 36) ließen sich keine klaren SRS-Sensitivitäten bzgl. einzelner Lokalisationen ermitteln, bei unterschiedlichem Studiendesign.

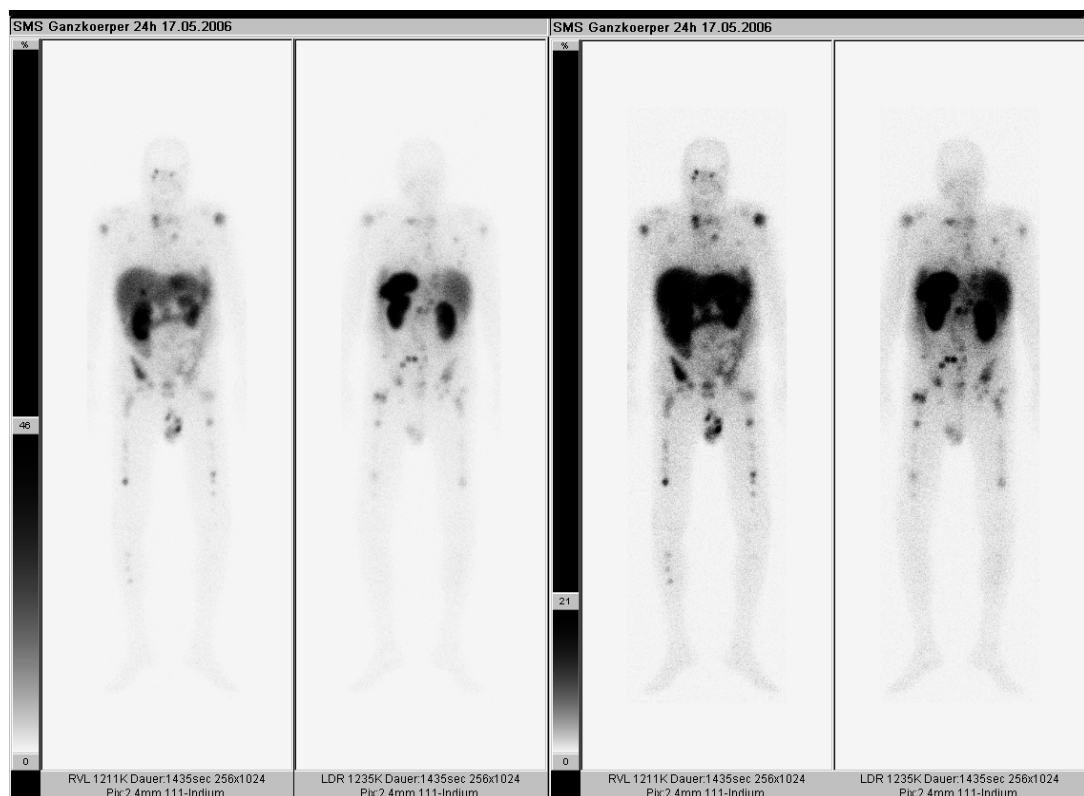
Bei den nichtfunktionellen Tumoren des Pankreas fielen bei vorliegenden Patienten 66,7% der SRS-Untersuchungen (12 von 18) positiv aus. Es zeigte sich bei den eigenen Patienten eine starke Anreicherung beim Gastrinom und beim Glukagonom und keine Anreicherung bei Insulinomen. Diese Aussagen decken sich zwar teilweise mit den Sensitivitätsangaben in Tabelle 36, allerdings blieben bei geringer Fallzahl und heterogener Verteilung wiederum weitere Einflussfaktoren unberücksichtigt.

Laut Modlin et al. kann eine Ursache für das Versagen der SRS eine geringe Tumorgöße sein [28, 65]. In einer kleinen Studie von Zimmer et al. mit 25 Patienten (13 SRS-Untersuchungen) zeigte sich ein Unterschied im SRS-Nachweis abhängig von der Tumorgöße (< 2cm 35% Sensitivität und > 2cm 87% Sensitivität) [71]. Eine Größenabhängigkeit wurde auch in einer Studie von Lebtahi et al. über GEP-NET gezeigt [73]: Die Tumornachweisrate lag bei Tumoren größer als 1cm bei 92% und bei Tumoren kleiner als 1 cm bei 38%. Im vorliegenden Patientenkollektiv zeigte sich bei pNET < 2cm oder < 4cm im Vergleich zu den größeren Tumoren tendenziell weniger Anreicherungen in der SRS. Genaue Zahlen waren aber bei 2 unbekannten Tumorgößen im Stadium IV nicht möglich, so dass sich hier ebenfalls keine Begründung für die niedrige Sensitivität der SRS fand.

Es bleibt offen, warum es im vorliegenden Patientenkollektiv zu einer geringeren Anreicherung in der SRS kam. Laut Modlin et al. können weitere Ursachen für ein Versagen der SRS in technischem Versagen und fehlender Rezeptor-Expression liegen. Falsch positive Ergebnisse können gelegentlich durch andere Tumoren,

granulomatöse Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen verursacht werden [28, 65].

In Tabelle 37 wurde die Bildgebung mittels SRS bei den Patienten angeführt, die anschließend eine Therapie mit retardierten Somatostatinanaloga erhielten.



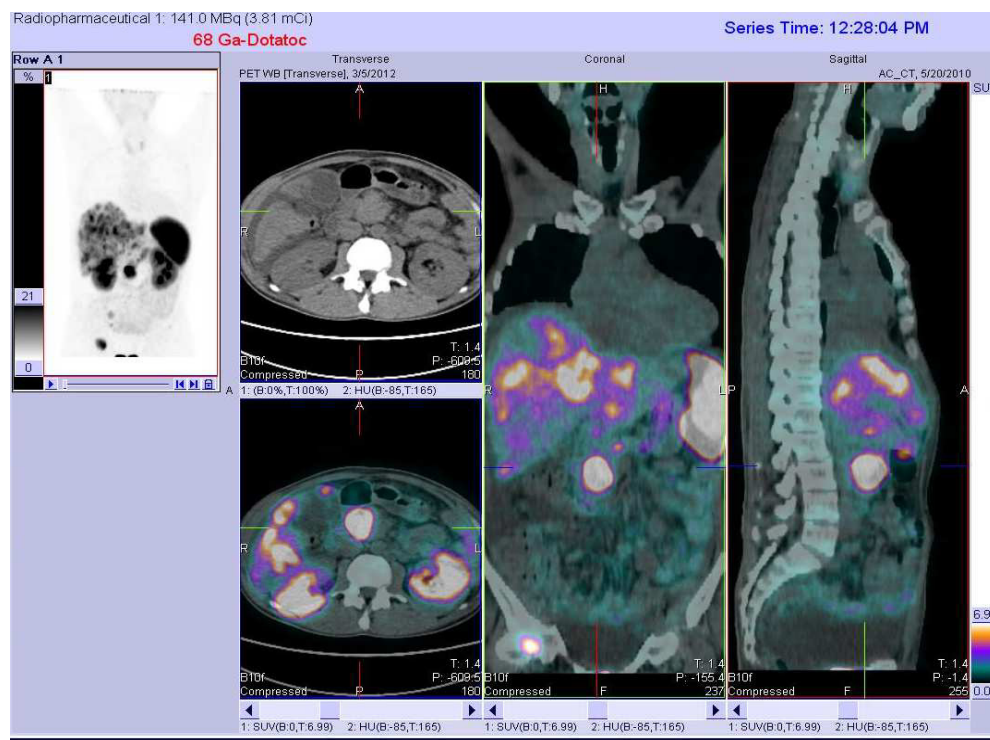
**Abbildung 7: Bildgebung mittels SRS, Patient mit pNET mit hepatischen und ossären Filiae**

### Untersuchung mittels MIBG

Weitere Untersuchungsverfahren in der nuklearmedizinischen Diagnostik beruhen auf der Aufnahme und Anreicherung von Tracern in neuroendokrinen Zellen. Dazu zählt das jodmarkierte Noradrenalinanalogon, sogenannte MIBG ( $^{123}\text{Jod-}/^{131}\text{Jod-Metaiodbenzylguanidin}$ ) [1, 24, 28, 30]. Bei den eigenen Patienten lag die Darstellungsrate bei 33,3% (Nachweis in 2 von 6 Untersuchungen) über alle Lokalisationen und separat für das Pankreas bei 50% (2 von 4 Untersuchungen) und für Magen sowie Duodenum bei je 0% (je eine Untersuchung).

## Positronen-Emission-Tomographie (PET)

Ein Verfahren der nuklearmedizinischen Diagnostik mit höherer räumlicher Auflösung steht mit der PET-Diagnostik (Positronen-Emission-Tomographie) zur Verfügung.



**Abbildung 8: Bildgebung mittels PET-CT, Patient mit pNET mit hepatischen und ossären Filiae**

Für den Einsatz bei neuroendokrinen Tumoren gibt es vier verschiedene Tracer:  $^{18}\text{F}$ -FDG ( $^{18}\text{F}$ -2-Deoxy-2-Fluor-D-Glukose),  $^{18}\text{F}$ -DOPA,  $^{11}\text{C}$ -Hydroxytryptophan und  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-(DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotid) [1, 24, 28, 30, 75], wobei im vorliegenden Patientenkollektiv  $^{18}\text{F}$ -FDG und  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC als Tracer verwendet wurden. Bei dem Tracer  $^{18}\text{F}$ -FDG bestand bei 60,0% der Untersuchungen (3 von 5 Untersuchungen (4 pNET und 1 gastraler NET)) ein Nachweis. Der Tracer  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC wurde in der PET von 3 Patienten (2 pNET und 1 gastraler NET) verwendet, wobei nur die pNET anreicherten. Diese nuklearmedizinischen Untersuchungen dienten im vorliegenden Patientenkollektiv dem weiteren Staging sowie zur Beurteilung einer Therapieindikation.

### **Zusammenfassung zur Diagnostik**

Insgesamt zeigte das eigene Patientenkollektiv bei Erstdiagnose einen großen Anteil funktionell inaktiver pNET im fortgeschrittenen Tumorstadium. Es bleibt also für die Zukunft wichtig, auch bei unspezifischen Beschwerden an die Möglichkeit eines NET zu denken und bei Verdacht diesbezüglich spezifische Laborparameter (siehe Einleitung) und bildgebende Verfahren zu verwenden. Zusammenfassend sind die im vorliegenden Patientenkollektiv ermittelten Sensitivitäten mit den in Tabelle 35 und 36 angegebenen vergleichbar. Deutliche Abweichungen bestehen innerhalb der MRT-Untersuchungen bei pNET sowie der SRS-Untersuchungen, welche bereits an entsprechender Stelle diskutiert wurden.

Auch müssen weitere Einschränkungen beim Vergleich der Sensitivitäten im vorliegenden Patientenkollektiv zu den Angaben in der Literatur berücksichtigt werden. Eine große Einschränkung besteht in den Einschlusskriterien dieser Arbeit: nur pathologisch gesicherte und genau lokalisierte NET wurden in die Studie aufgenommen. Über die gesamten NET gab es allerdings auch einen hohen Anteil an CUP (Carcinoma with unknown Primarius), bei denen die genaue Lokalisation des Primärtumors nicht genau beschrieben werden konnte.

Weitere Einschränkungen bestehen darin, dass in manchen Fällen zum Diagnosezeitpunkt einige diagnostische Methoden noch keine Verwendung fanden (z.B. Fallbeispiel Insulinom mit der Erstdiagnose 1965).

Des Weiteren beschränkt sich das vorliegende Patientenkollektiv nur auf die Tumore des Pankreas, des Magens und des Duodenums. In vielen Literaturangaben werden die Zahlen aber auf Karzinoide oder gastroenteropankreatische NET bezogen.

Wohl auch in Ermangelung klarer Leitlinien in der Vergangenheit zeigte sich bei den biochemischen Parametern eine starke Heterogenität, so dass keine Angaben zu biochemische Parameter in diesem Patientenkollektiv angegeben werden konnten.

Bei dem Vergleich der Zahlen untereinander (besonders der Prozentangaben) müssen die ungleichmäßige Verteilung und die verhältnismäßig kleinen Fallzahlen innerhalb der Lokalisationen, der Stadien oder der Entitäten berücksichtigt werden.

### **4.3 Therapie**

Für NET gibt es einige Therapieverfahren, welche bereits in der Einleitung erläutert wurden. Es existiert von Köppel et al. von 2011 ein Vorschlag für die Einteilung gastroenteropankreatischer NET in drei Behandlungsgruppen unter Berücksichtigung der ENETS-Klassifikation von 2006/2007 (siehe Tabelle 51).

#### **Resektion**

Die primäre Therapieoption, die bei gastroenteropankreatischen NET angestrebt werden sollte, ist die operative Entfernung des Primärtumors und wenn möglich die der Metastasen [24, 26].

Diese Aussage wurde in einer Metaanalyse von Hodul et al. über die Resektion des Primärtumors bei pNET bekräftigt [76]. Bei den dort zusammengestellten Studien lag das durchschnittliche Überleben nach 5 Jahren zwischen 40-75% bei Patienten, bei denen eine Resektion durchgeführt wurde, verglichen mit einem durchschnittlichen Überleben von 46% bei unresektablen pNET. Es wurde in dieser Zusammenfassung eine Studie genannt, in der das 5 Jahres-Überleben bei fortgeschrittenen pNET zwischen 2 Gruppen verglichen wurde, wobei bei einer Gruppe eine Entfernung der Metastasen erfolgte (65% = 5-Jahres-Überleben) im Gegensatz zur anderen Gruppe (20% = 5-Jahres-Überleben) [76].

Im vorliegenden Patientenkollektiv fand für alle Lokalisationen (Magen, Duodenum und Pankreas) und Stadien der TNM-Klassifikation sowie unabhängig von der Funktionalität der NET bei 54 von 67 ausgewerteten Patienten eine Resektion des Primärtumors (von endoskopischer Abtragung bis zur ausgedehnten Resektion) statt. Nur bei 13 Patienten konnte der Primärtumor nach Diagnosestellung nicht reseziert werden. 12 der 13 Patienten waren im Stadium IV (Pankreas n= 11 und Magen n = 1) und 1 Patient war im Stadium IIIb (Pankreas).

Die unausgeglichene Verteilung zwischen den Gruppen bedenkend, lag die mediane Beobachtungszeit bei Patienten mit Resektion des Primärtumors bei 69 Monate und die durchschnittliche bei 74 Monate (zwischen 7-516 Monate), wobei 6 Patienten verstarben.

Bei den 13 Patienten ohne Resektion des Primärtumors lag die Beobachtungszeit bei median 15 Monaten und durchschnittlich 23 Monaten (0-63 Monate), wobei 12 Patienten verstarben. Dieses Ergebnis unterstützt die o.g. Literatur, dass Patienten nach einer Operation einen Überlebensvorteil haben.

Bei den nichtfunktionellen pNET im Stadium IV fiel auf, dass 7 Patienten operiert wurden und 7 Patienten nach ED einer anderen Therapie zugeführt wurden (3 Patienten, die keine Therapie mehr wünschten, wurden hierbei nicht beachtet). Dabei lag die mediane Beobachtungszeit bei beiden Gruppen in ähnlichen Bereichen (17 Monaten bei Operation und 20 Monaten bei anderen Verfahren). Eine konkrete Vergleichsstudie zu diesem Aspekt (therapeutische Verfahren bei metastasierten pNET) kann hier nicht herangezogen werden. Trotz mangelnder Aussagekraft bei geringer Fallzahl, könnte die Frage ob chirurgische Verfahren gegenüber anderen therapeutischen Verfahren im Stadium IV der pNET ein Überlebensvorteil bieten, Gegenstand für weiteren Untersuchungen werden, besonders nachdem eine einheitliche Grundlage mittels der TNM-Klassifikation geschaffen wurde.

Wegen der unterschiedlichen Anzahl (Resektion oder keine Resektion), der ungleichen Verteilung (in Bezug auf Funktionalität, Tumorlokalisation und Stadien) sowie der Heterogenität in den therapeutischen Verfahren neben der Operation wurden im vorliegenden Kollektiv keine Analysen (univariat oder multivariat) zu Überlebensvorteilen durchgeführt. Das heißt, weder wurden signifikante Überlebensvorteile nach einer Resektion noch wurden signifikante Prognosefaktoren, die mit einem schlechteren Überleben nach einer Operation assoziiert waren, ermittelt. Solche Prognosefaktoren waren in anderen Studien dargestellt worden und dort z.T. in univariaten oder multivariaten Analysen bestätigt worden (z.B. Alter der Patienten bei Operation, Fernmetastasierung, Tumordifferenzierung und etliche mehr) [76].

Neoadjuvante Verfahren vor Resektion des Tumors kamen im eigenen Patientenkollektiv nicht vor.

Im vorliegenden Kollektiv wurden die therapeutischen Verfahren nach einer Operation oder ohne operative Therapie sehr individuell an den Beschwerden der

Patienten ausgerichtet. Berücksichtigt werden muss, dass zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einige Verfahren noch in der Entwicklung waren und es noch immer sind (z.B. Biotherapie).

### **Biotherapie**

Ein systemisches Therapieverfahren ist die Biotherapie. Wie bereits in der Einleitung dargestellt, versteht man unter dem Begriff „Biotherapie“ im Rahmen von GEP-NET die therapeutische Verwendung von Somatostatin-Analoga sowie von Interferon- $\alpha$ . Während die Wirksamkeit der Therapie zur Besserung der hormonassoziierten Beschwerden als gesichert gilt, war der antiproliferative Effekt lange Zeit umstritten. Als Biotherapie fand im vorliegenden Patientenkollektiv das retardierte Somatostatin-Analogon Octreotid (in unterschiedlicher Dosierung) sowie Interferon  $\alpha$  Verwendung, allerdings immer in Verbindung mit anderen systemischen oder lokalen therapeutischen Verfahren.

#### Octreotid

Wie in Tabelle 37 ersichtlich lagen die Zeiten bis zur Progression des Tumors bei einer Octreotidtherapie im eigenen Kollektiv unabhängig von der Dosierung zwischen 1 und 21 Monaten (median 6 Monate), wobei bei einem Patienten die Beobachtungszeit zu gering ausfiel. Nur 2 der 9 Patienten mit einer Octreotidtherapie (22,2%) hatten nach 6 Monaten noch keinen Progress der Erkrankung. 6 der 9 Patienten hatten vor der Therapieeinleitung in der SRS einen positiven Nachweis von Primärtumor und Metastasen (siehe Tabelle 37). Eine Symptomregulierung konnte dagegen bei 5 der 9 Patienten (55,6%) unter der Octreotidtherapie erreicht werden und bei 2 der 3 Patienten (66,7%) unter einer Kombinationstherapie aus Octreotid und Interferon (z.T. pegyliert). Die Regulierung der Beschwerden fand sich auch in anderen im Folgenden dargestellten Studien.

In einer Metaanalyse von Modlin et al. werden über 10 Studien (über „gastrointestinale Karzinoide“, meistens im fortgeschrittenen Tumorstadium, z.T. nach multiplen Therapieverfahren) zusammengefasst [35]. Es zeigte sich unter einer Therapie mit Octreotid eine Stabilisierung der Erkrankung bei 48-75%, wobei eine



objektive Remission des Tumorgewebes (PR oder CR) nur bei 0-9% verzeichnet wurde [35]. Auch bei dem Somatostatinanalogon Lanreotid konnte eine Reduktion der Tumorgröße nur bei 0-9% festgestellt werden und die Progression bei 58-90% verhindert werden [35]. Die Flushsymptomatik wurde bei 48-100% unter Octreotid und bei 38-100% unter Lanreotid reduziert [35]. Über die Dauer der Stabilisierung oder der Beschwerdefreiheit gehen Modlin et al. nicht weiter ins Detail und die Studiendesigns der verwendeten Studien sind heterogen. In einigen der retrospektiv verwendeten Studien lag das mediane Follow-up zwischen 5 und 29 Monate [77-80]. Allerdings führen Modlin et al. auch prospektive Studien mit kürzeren Beobachtungszeiträumen an [81, 82].

2009 wurde von Rinke et al. der Bericht der PROMID-Gruppe veröffentlicht [34]. Dort wurde in einer doppelblinden prospektiven Studie der Effekt von Octreotid-LAR auf das Tumorwachstum bei inoperablen metastasiertem gut-differenziertem NET im Mitteldarm untersucht. Es fand sich nach 6 Monaten Behandlung mit Octreotid-LAR eine stabile Tumorerkrankung (SD) bei 66,7% der Patienten und bei nur 37,2% der Patienten in der Placebogruppe [34]. Die mediane Zeit bis zur Progression des Tumors war in der mit Octreotid behandelten Gruppe gegenüber einer Placebogruppe verlängert (14,3 zu 6 Monaten) unabhängig von der Funktionalität, womit die Studie vorzeitig beendet werden konnte [34, 83].

### Interferone

Bei einer Monotherapie mit Interferonen  $\alpha$  im eigenen Kollektiv kam es bei einem Patienten nach weniger als einem Monat und bei einem zweiten Patienten nach 11 Monaten zu einem Progress der Erkrankung sowie nur bei einem der 2 Patienten zu einer Symptomregulierung.

Für Interferon  $\alpha$  wird in der Metaanalyse von Modlin et al. eine mediane Zeit von 12 Monaten vom Beginn der Therapie bis zu der Progression angegeben mit einem medianen Überleben von 44 bis 80 Monaten sowie eine Tumorstabilisierung bei ca. 66 % der Patienten [35]. Die Reduktion des Tumorwachstums liegt bei ca. 10% [35]. Des Weiteren wurde in einer Studie (Phase II, bei fortgeschrittenen Primärtumoren

unspezifischer Lokalisation) neben der Wirksamkeit von Bevacizumab (22 Patienten) auch die von pegylierten Interferon (22 Patienten) untersucht (ab Woche 18 Kombinationstherapie möglich) [84]. Nach 18 Wochen zeigten 68% der Patienten mit einer PEG-Interferon-Therapie ein Progress-freies Überleben und 95% der Patienten mit Bevacizumab-Therapie [84].

Plazebokontrollierte, prospektive Studien zur antiproliferativen Wirkung von IFN- $\alpha$  bei NET gibt es bisher noch nicht [33].

### Zusammenfassung zur Biotherapie

Auf Grund der kleinen Fallzahl sowie der heterogenen Therapieverfahren neben der Biotherapie (bei retrospektiven Studiencharakter) blieb im vorliegenden Patientenkollektiv die Frage der Effektivität dieser therapeutischen Möglichkeit unbeantwortet.

Zusammenfassend gibt es also gerade im Bereich der Biotherapie noch viele offene Fragen, laufende Studien über ihre Wirksamkeit und ein noch zu entwickelndes Konzept für die TNM-Klassifikation (auch in Hinblick auf eine neoadjuvante Anwendung).

Auch gibt es weitere noch offene Studien zu weiteren Somatostatinanaloga wie Lanreotid (CLARINET-Studie) oder SOM230-Pasireotid [33, 83, 85-87].

Tabelle 37: Übersichtstabelle zur Biotherapie, über NET des Pankreas, Magens und Duodenums im Patientenkollektiv der Universitätsklinik Regensburg								
Biotherapie	Lokalisation des Primärtumors	Tumorstadium nach ENETs	OP	SRS	Therapiedauer (in Monaten)	Dauer bis PD (in Monaten)	Symptome	Verlauf
Octreotid (LAR 20 /Mo.)	Pankreas (hormonell inaktiv)	Stadium IIIb	Nein	Pos.	6	6	Beschwerdefreiheit unter Therapie	EL
		Stadium IV	Nein	Pos.	6	6	Beschwerdefreiheit unter Therapie	EL
		Stadium IV	Nein	Pos.	5	5	Keine Besserung	EL
		Stadium IV	Nein	Neg.	1	1	Zunehmende Übelkeit	EL
Octreotid (LAR 30 /Mo.)	Magen	Stadium IV	Ja	Pos.	4	3	Keine Änderung	EL
		Stadium IIIb	Ja	Neg.	5	-	Keine Änderung	SD
		Stadium IV	Nein	Pos.	26	21	Beschwerdebesserung, 17 Mo. anhaltend	EL
		Stadium IV	Ja	Neg.	5	10	Beschwerdefreiheit unter Therapie	EL
Octreotid (100µg 3x/d)	Pankreas (hormonell inaktiv)	Stadium IV	Nein	Pos.	1	1	Kurze Besserung	EL
Interferon $\alpha$ -2a (3x 5 MioIE /Wo.) + Octreotid (LAR 20/Mo.)	Pankreas (hormonell inaktiv)	Stadium IV	Ja	Neg.	51 + 36 (nur Octreotid)	73	Keine Änderung	PD
Octreotid (LAR 20/Mo.) + Interferon $\alpha$ -2a (Pegasys®)	Pankreas (Insulinom)	Stadium II b	Ja	Pos.	9 + 17	9 + - (SD)	Beschwerdebesserung, bis nach 9 Monaten Therapie ergänzt werden musste	SD
Octreotid (LAR 20/Mo.) + Interferon $\alpha$ -2a (4,5 Mio IE 3x/Wo.)	Duodenum	Stadium IV	ja	Neg.	6 + 9	6 + 9	Beschwerdebesserung unter Therapie	EL
Interferon $\alpha$ -2a (3x 5 Mio. IE /Wo.)	Pankreas (Tumor mit Karzinoid-Syndrom)	Stadium IV	Nein	-	10	11	Beschwerdebesserung für 2 Monate	EL
	Magen	Stadium IV	Nein	-	<1	<1	Keine Besserung	EL

### **Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT)**

Ein relativ neuartiges Therapieverfahren ist die Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT) (siehe „Einleitung – Therapeutische Verfahren“, S. 13), wobei bei NET die Radiopeptide an Somatostatin-Analoga oder an MIBG gebunden werden.

Im eigenen Kollektiv wurden nur funktionell inaktive pNET mittels Radionuklidtherapie behandelt. Wie in Tabelle 12 (S. 31) beschrieben, fanden <sup>90</sup>Ytr-Octreotid, <sup>111</sup>Indium-Octreotid und <sup>131</sup>I-MIBG als Substanz Verwendung. In 3 der 6 Fälle (unabhängig vom Radionuklid) kam es zu einer Stabilisierung der Erkrankung und in den restlichen 3 Fällen zu einem Progress und zu einem Versterben an der Tumorerkrankung. Es kam in keinem Fall zu einer kompletten Remission.

#### <sup>111</sup>Indium-DTPA-Octreotid

Für die Therapie mit <sup>111</sup>Indium-DTPA-Octreotid wurden Zahlen zur Tumorregression (CR und PR) sowie zur stabilen Tumorerkrankung bei Modlin et al. über 6 Studien zusammengefasst (CR und PR 0-20% und SD 5-89%) [35]. Diese Zahlen decken sich größtenteils mit denen, die in den Quellen [32] und [24] zusammengetragen wurden.

#### <sup>90</sup>Yttrium-DOTATOC und <sup>90</sup>Yttrium-DOTA-Lanreotid

Modlin et al. fassten in ihrer Metaanalyse die Zahl der Tumorregression (CR und PR 0-8%) und die Zahl der Tumorstabilisierung (SD 62-100%) für <sup>90</sup>Yttrium-DOTATOC und <sup>90</sup>Yttrium-DOTA-Lanreotid aus häufig zitierten Studien von 1999-2002 zusammen [35]. In der Metaanalyse von Baum et al. [40] und von Auernhammer et al. [42] wurden dagegen Studien vorgestellt, die eine höhere Tumorremissionsrate (CR oder PR) für <sup>90</sup>Yttrium-DOTATOC zeigten (zwischen 23% und 34%). Bei Baum et al. wurde auch eine multizentrische Studie von Valkema et al. (2002) und De Jong et al. (2002) vorgestellt, in der nach einem mittleren Follow-up von 18 Monaten bei 18% eine „minor remission“ und bei 19 % eine partielle Remission gesehen worden war [40].

Eine PRRT mit Yttrium und Lutetium scheint nach Studienlage bei pNET eine höhere Tumorantwort (CR und PR) als bei gastrointestinalen Karzinoiden aufzuweisen (pNET 33-51% gegen Karzinoide 5-35%) [24]. Im vorliegenden Patientenkollektiv fand die PRRT nur bei pNET Verwendung, so dass hier keine Vergleiche gezogen werden konnten.

#### <sup>111</sup>Indium-DTPA-Octreotid und <sup>90</sup>Yttrium-DOTATOC

Es gibt Untersuchungen, die ein längeres Überleben nach einer Therapie mit <sup>90</sup>Yttrium-DOTATOC als mit <sup>111</sup>Indium-DTPA-Octreotid beschrieben (durchschnittlich 37 Monate vs. 12,5 Monate) [32]. Bei den vorliegenden Patienten fand vorwiegend die Therapie mit <sup>90</sup>Yttrium-DOTATOC Verwendung. Ein Patient hatte eine Kombinationstherapie von <sup>90</sup>Yttrium-DOTATOC und <sup>111</sup>Indium-DTPA-Octreotid.

#### <sup>131</sup>J-MIBG

Für das Radionuklid <sup>131</sup>J-MIBG zeigten Modlin et al eine Tumorregressionsrate bei 0-15% und keine Progression bei 65-79% (5 Studien) [35].

#### Zusammenfassung für Radiopeptidtherapie

Im vorliegenden Patientenkollektiv zeigte sich zwar in 50% der Fälle eine Stabilisierung für mehr als 6 Monate und somit eine hohe Stabilisierungsrate wie sie auch in anderen Studien beschrieben wurde. Allerdings wird die Aussage dahingehend eingeschränkt, dass die Fallzahl nur 6 Patienten umfasst, dass die Patienten neben der PRRT auch andere Therapien erhielten und dass es retrospektiv kein einheitliches Studiendesign gab.

#### **Chemotherapie und Multi-targeted-therapy**

Studien zur systemischen Chemotherapie wurden in der Einleitung dargestellt (Siehe „Einleitung – Therapeutische Verfahren“, S.8ff.). Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde Chemotherapie vor allem bei pNET, aber auch bei fortgeschrittenen NET des Magens und des Duodenums angewendet. Retrospektiv zeigte sich große Variabilität in den Chemotherapieschemata, so dass keine Untersuchungen für die

Zusammenhänge zwischen Patienten- und Tumorcharakteristika und Ansprechen einer Chemotherapie erfolgen konnten.

Bei keinem Patienten im vorliegenden Kollektiv fanden Angiogenese-Inhibitoren eine Verwendung (Siehe „Einleitung – Therapeutische Verfahren“, S.8ff.).

### **Lokale Therapie der Metastasen**

Eine lokale Therapie von Lebermetastasen wurde für alle Lokalisationen bei 11 der Patienten im eigenen Kollektiv durchgeführt (Operation = 11, Radiothermoablation = 4, Chemoembolisation = 2, Strahlentherapie der Metastasen = 1). Bei diesen Patienten wurde der Primärtumor operativ entfernt und sie hatten noch eine weitere systemische Therapie. Die lokale Therapie erfolgte meist adjuvant nach der operativen Resektion.

Auch in diesen Fällen bestand eine ausgeprägte Heterogenität in den Untersuchungsbedingungen (z.T. unterschiedliche Filiarisierung), so dass keine weiteren Zusammenhänge und Überlebensvorteile ermittelt werden konnten.

### **Zusammenfassung zur Therapie**

Durch die Heterogenität der Therapiemethoden ließen sich rückblickend keine Kollektive in Biotherapie, Chemotherapie oder Radiopeptidtherapie bilden, um z.B. Überlebensunterschiede zwischen den Gruppen darstellen zu können. Außerdem lagen z. T. zu knappe Beobachtungszeiträume vor.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass neben der Operation eine Vielfalt von therapeutischen Verfahren existiert und dass viele dieser Verfahren noch Gegenstand von Studien sind. Es bleibt für zukünftige Studien die Aufgabe, die Therapieverfahren weiter zu evaluieren, auch im Bezug auf eine einheitliche TNM-Klassifikation. Erkennbar war im vorliegenden Patientenkollektiv, dass Tumore im Stadium I-III der TNM-Klassifikation meist nur durch eine Operation behandelt wurden. Erst beim Auftreten von Metastasen wurden die in der Einleitung angeführten systemischen und lokalen Therapieverfahren durchgeführt. Diese Entscheidungen richteten sich meist sehr individuell an der Erkrankung der Patienten aus.

#### **4.4 Prognostisch ungünstige Faktoren**

Einige Parameter scheinen einen signifikanten ungünstigen Einfluss auf das Überleben der Patienten zu zeigen [14, 20, 21, 55-58, 60]:

Tumorgröße, Fernmetastasierung, Lymphknotenmetastasierung, Angioinvasion, Neuralinvasion, Hormonstatus, Proliferationsfaktoren (Grading), nukleare Atypien, Nekrosen, Infiltration in umgebendes Gewebe, fortgeschrittenes Alter, Geschlecht, Auftreten von Symptomen, R1-Resektion (z.T. in der multivariaten Analyse belegt), die Lokalisation im Pankreas im Vergleich zu der im Dünndarm

In der eigenen Studie konnten aufgrund der geringen Fallzahlen keine Einflüsse auf das Überleben in Bezug auf diese Faktoren untersucht werden.

Dennoch sei hier ein prognostisch wichtiger Faktor – wie oben angeführt – das Grading hervorgehoben.

Im vorliegenden Patientenkollektiv war es retrospektiv für 44 der 67 Patienten verfügbar. Bei pankreatischen und gastralen NET zeigte sich mit höherem Grading eine kürzere mediane Beobachtungszeit der Patienten. Pape et al. ermittelten in ihrer Studie für das Grading einen signifikanten Unterschied für die Stufe G3 gegen die Stufen G1 oder G2 [14]. Dagegen entwickelten Scarpa et al. einen neuen Cut-off ( $G1 \leq 5\%$ ,  $G2 5-20\%$ ,  $G3 \geq 20\%$ ) für die Einteilung des Proliferationsfaktors, womit sich in ihrer Studie ebenfalls ein signifikanter Unterschied für die Stufe G3 gegen die Stufen G1 oder G2 zeigte [57].

#### **4.5 Klassifikationen**

Bisher haben nur wenige Autoren die TNM-Klassifikation (2006) auf ihr Patientengut angewendet oder die WHO-Klassifikation (2000) untersucht [14, 54-57]. Dabei veröffentlichten Scarpa et al. die bisher größte für die Validierung der ENETS-TNM-Klassifikation für pNET [57]. Es folgt eine tabellarische Übersicht (Tabelle 38 und Tabelle 39) der bisherigen Studien über die Klassifikationen.

**Tabelle 38: Übersicht über Studien, die retrospektiv die TNM-Klassifikation der ENETS (2006) und die WHO-Klassifikation (2000) untersuchten**

Autor	Charakteristika (z.B. Lokalisation, Untersuchungszeitraum, Anzahl)	Verteilung bei TNM-Klassifikation nach ENETS (2006)	Verteilung bei WHO- Klassifikation (2000)	Verlauf
Pape et al. (2007) [14]	<p>- Vorderdarm - 202 Patienten: 131 pNET, 48 gastrale NET und 23 duodenale NET Untersuchungszeitraum von 1980-2003</p> <p>Ausschluss von NET auf den Boden von genetischer Genese Modifikation: Einteilung in die TNM- Klassifikation nach Histologie (114 Patienten) und nach Bild gebenden Verfahren Keine Angaben, ob das „Überleben“ nach tumorbedingten Todesfall definiert wurde (s. Scarpa et al.)</p>	<p>Bestimmbare für 193 Patienten (klinisch und pathologisch) Stadium I = 29 Patienten (15,0%) Stadium II = 44 Patienten (22,8%) Stadium III = 36 Patienten (18,7%) Stadium IV = 84 Patienten (43,5%)</p> <p>→ Stadium IV signifikant schlechtere Prognose im Vergleich zu allen anderen Stadien → Ansonsten keine weiteren Aussagen möglich, lt. Autor bei zu geringen Fallzahlen. Anmerkung von Scarpa et al. [50]: Keine Trennung in die einzelnen Lokalisationen erfolgt</p>	<p>Bestimmbare für 123 Patienten Gruppe 1 = 34 Patienten (27,6%) Gruppe 2 = 63 Patienten (51,2%) Gruppe 3 = 26 Patienten (21,1%)</p> <p>→ Gruppe 3 zeigte eine signifikant schlechtere Prognose im Vergleich zu Gruppe 1 oder Gruppe 2</p>	<p>Follow-up: Durchschnittlich 47 Monate Median 28 Monate von 1 bis 219 Monate</p> <p>43 Patienten verstarben, wobei 70% der Todesfälle NET-bedingt waren</p> <p>2- /5- /10- JÜR = 87% / 75% / 64%. Unter Berücksichtigung der NET- bedingten Todesfälle: 2- /5- /10- JÜR = 89% / 81% / 75%.</p>
Ekeblad et al. (2008) [54]	<p>- pNET - 324 Patienten Untersuchungszeitraum von 1967-2005 - Operation nur bei 114 Patienten (35%)</p> <p>In der multivariaten Untersuchung nach Kaplan-Meier wurde <u>das Überleben</u> definiert als Zeit von der ED bis zum letzten Zeitpunkt des Follow-up oder eines Todesfalles (jeder Genese)</p>	<p>Bestimmbare für 302 Patienten Stadium I = 33 Patienten (11%) Stadium IIa = 24 Patienten (8%) Stadium IIb = 14 Patienten (5%) Stadium IIIa = 9 Patienten (3%) Stadium IIIb = 42 Patienten (14%) Stadium IV = 180 Patienten (60%)</p> <p>→ Stadium IV signifikant schlechtere Prognose im Vergleich zu allen anderen Stadien</p>	<p>Bestimmbare für 241 Patienten Gruppe 1 = 47 Patienten (20%) Gruppe 2 = 173 Patienten (71%), Gruppe 3 = 21 Patienten (9%)</p> <p>→ Gruppe 3 zeigte eine signifikant schlechtere Prognose im Vergleich zu Gruppe 1</p>	<p>Follow-up: von 1-423 Monate durchschnittliche 54 Monate</p> <p>5- /10- JÜR = 64% / 44%</p>



**Tabelle 39: (Fortsetzung zu Tabelle 38) Übersicht über Studien, die retrospektiv die TNM-Klassifikation der ENETS (2006) und die WHO-Klassifikation (2000) untersuchten**

Fischer et al. (2008) [55]	- pNET - 118 Patienten Untersuchungszeitraum von 1967-2005, Ende 04/2007 Keine Resektion bei 16 Patienten Keine Angaben, ob das „ <u>Überleben</u> “ nach tumorbedingten Todesfall definiert wurde (s. Scarpa et al.)	Stadium I = 37 Patienten (31,4%) Stadium II = 15 Patienten (12,7%) Stadium III = 32 Patienten (26,3%) Stadium IV = 34 Patienten (28,8%) → Stadium I und II zeigten ein signifikant besseres Überleben als Stadium III und IV. → Keine Unterschiede zwischen Stadium I und II oder zwischen III und IV darstellbar	Gruppe 1 = 41 Patienten (34,7%) Gruppe 2 = 64 Patienten (54,2%) Gruppe 3 = 13 Patienten (11,0%)	Follow-up: median 19,8 Monate max. 136,3 Monate 2 Patienten im Follow-up ausgeschlossen
La Rosa et al.(2009) [56]	- pNET - 155 Patienten Untersuchungszeitraum von 1978-2001 Alle mit kurativer OP  Keine Angaben, ob das „ <u>Überleben</u> “ nach tumorbedingten Todesfall definiert wurde (s. Scarpa et al.)	Stadium I = 44 Patienten (28,4%) Stadium II = 44 Patienten (28,4%) Stadium III = 34 Patienten (21,9%) Stadium IV = 33 Patienten (21,3%) → Stadium I signifikanter Vorhersagewert für ein langes Überleben, Stadium IV für ein kurzes Überleben. Modifikation: Infiltration des Duodenums oder der Gallenwegen wurden zu T4 gezählt	Gruppe 1a = 49 Patienten (31,6%) Gruppe 1b = 39 Patienten (25,2%) Gruppe 2 = 61 Patienten (39,3%) Gruppe 3 = 6 Patienten (3,9%)	Follow-up: median 126 Monate
Scarpa et al. (2010) [57]	- pNET - 274 Patienten Untersuchungszeitraum von 1991 und 2005, Ende 2007 (dadurch ein min. Follow-up von 12 Monaten garantiert) Bei allen wurde operativ die Histologie bestimmt (Resektion 72% kurativ, 28% palliativ oder zur Exploration) Ausschluss von NET auf den Boden von genetischer Genese Das <u>Überleben</u> war definiert ab dem Zeitpunkt der Operation bis zum tumorbedingten Tod Modifikationen s. unten im Text	TNM-Stadium nach ENETS: Stadium I = 67 Patienten (24,4%) Stadium IIa = 41 Patienten (15,0%) Stadium IIb = 16 Patienten (5,8%) Stadium IIIa = 25 Patienten (9,1%) Stadium IIIb = 29 Patienten (10,6%) Stadium IV = 96 Patienten (35,1%)  → signifikanter Unterschied zwischen Stadium I/II und den höheren Stadien und zwischen III und IV	Gruppe 1a = 51 Patienten (19%) Gruppe 1b = 56 Patienten (20%) Gruppe 3 = 139 Patienten (51%) Gruppe 4 = 28 Patienten (10%)  → Univariat signifikant höhere Mortalität für WHO 2 und 3 mit median 5,9 Jahre und median 1,3 Jahre Überleben. Nur einer der 1b und keiner von 1a verstarb (zensiert).	Follow-up wurde bei allen Patienten nach 120 Monaten beendet: Median = 55,5 Mo.  182 Patienten waren am Untersuchungsende am Leben, 85 am Tumorleiden verstorben und 7 aus anderen Gründen.  1- /5- /10- JÜR = 90% / 69% / 46%. Krankheitsspezifische Mortalität nach 1/2/10 Jahren = 10% / 30% / 47%

Im vorliegenden Patientenkollektiv ließ sich bei den heterogenen Daten und der z.T. kurzen Beobachtungszeit keine Validierung der TNM-Einteilung nach ENETs oder der älteren WHO-Klassifikation vornehmen. Es zeigte sich jedoch retrospektiv, dass das mediane Überleben meist mit zunehmendem Stadium der TNM-Klassifikation abnahm.

Tendenziell zeigte sich auch in der WHO-Gruppe, dass das mediane Überleben in der Gruppe 3 im Vergleich zu den restlichen Gruppen kürzer ausfiel (z.B. nichtfunktionelle pNET, gastrale und duodenale NET).

Viele Tumore, die in der TNM-Klassifikation bei Metastasierung bereits im höchsten Stadium eingeteilt wurden, konnten in der WHO-Einteilung nach dem histologischen Bild noch nicht der höchsten Gruppe (Gruppe 3 = undifferenziertes neuroendokrines Karzinom) zugeteilt werden. Dieses Verhalten war auch in den in Tabelle 38 aufgelisteten Studien erkennbar.

Scarpa et al. fällten über den Vergleich zwischen diesen beiden Klassifikationen folgendes Urteil [57]: Die Klassifikationen können nicht verglichen werden (Zitat: „In short, WHO and TNM systems cannot be compared.“). Als Grund führten sie an, dass die WHO-Klassifikation einem malignen Prozess einen Namen zuordnet, der das mögliche Verhalten beschreibt (- also einer Krankheit einen Begriff zuordnete -) [57]. Dagegen ist die TNM-Einteilung ein Tumor-Staging System und als solches dient es dazu das Ausmaß einer Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose quantitativ zu erfassen, wobei der Erkrankung bereits ein Name zugeordnet worden war [57].

In dieser Arbeit wurden – wie auch z.T. in oben angegebenen Studien (Tabelle 38 und Tabelle 39) – die Patienten retrospektiv nicht nur über pathologische, sondern auch aufgrund klinischer Kriterien einem Stadium in der TNM-Klassifikation zugeordnet. Diese Modifikation wurde von Pape et al. verwendet und von Scarpa et al. empfohlen [14, 57].

Scarpa et al. stellte eine eigene TNM-Klassifikation für pNET vor. Diese weicht von der TNM-Klassifikation der ENETs in folgendem Punkt ab: Alle Tumore mit Infiltration angrenzender Gewebe oder Organe (auch Duodenum und Gallenwege) werden bereits der T<sub>4</sub>-Gruppe zugeteilt [57]. Diese Meinung wurde auch in der

Studie von La Rosa et al. vertreten und angewendet [56]. Scarpa et al. konnten mit ihrer Klassifikation aufzeigen, dass Erkrankungen in den neuen Stadium II, III oder IV ein 7mal, 20mal oder 58mal höheres Risiko für einen Todesfall zeigten als Tumorerkrankungen im Stadium I [57].

2010 erschien die 7. Auflage der UICC, welche ebenfalls eine TNM-Klassifikation für neuroendokrine Tumore darstellte (siehe Tabelle 47, Tabelle 48 und Tabelle 49) [15]. Diese nahm keinen Bezug auf die bereits bestehende ENETS-Klassifikation und setzte einen Schwerpunkt auf die Einteilung der Karzinoide [11, 15]. pNET wurden auch in die Kategorie der malignen Tumore aufgenommen und das TNM-Staging für Adenokarzinome auf pNET übertragen [15], wobei als Grundlage eine Studie mit 4793 Patienten diente [88]. Eine noch ausstehende Studie sollte zeigen, dass diese parallel entworfenen Klassifikationen auch prognostische Unterschiede für die TNM-Klassifikation der pNET aufwerfen und Vergleiche damit wieder erschwert werden (Zitat aus [11, 15]). Scarpa et al. wendeten auch die UICC-TNM auf sein Patientenkollektiv an und sahen in ihr im Gegensatz ihrer modifizierten ENETS-TNM-Klassifikation einen geringen Nutzen, da die UICC-TNM erst in späteren Stadien Überlebensunterschiede nach 5 Jahren aufzeigte [57].

Im vorliegenden Patientenkollektiv war die Fallzahl insbesondere der T-Gruppen und die Beobachtungszeit zu gering, um Vergleiche zwischen einzelnen Staging-Systemen anzustellen. Die im Ergebnisteil angegebenen Tabellen richteten sich nach der TNM-Klassifikation der ENETs von 2006 (über alle pNET: Stadium I = 10 Patienten, Stadium IIa = 8 Patienten, Stadium IIb = 1 Patient, Stadium IIIb = 2 Patienten, Stadium IV = 20 Patienten).

Nach Anwendung der Modifikationen von Scarpa et al. für die Verteilung im Staging-System auf alle pNET (funktionell und nicht funktionell) im vorliegenden Patientenkollektiv, hätte man 18 statt 10 Patienten im Stadium I, 1 Patient im Stadium II, 2 Patienten im Stadium III und 20 Patienten im Stadium IV.

Wendet man die UICC-TNM-Klassifikation auf die pNET im eigenen Kollektiv an, hat man im Stadium Ia 10 Patienten, im Stadium Ib 8 Patienten, im Stadium IIa 1 Patient, im Stadium IIb 2 Patienten sowie im Stadium IV 20 Patienten.

Die Therapie für metastasierende Erkrankungen sind – bezogen auf den Vorschlag von Klöppel et al. (siehe Tabelle 51 [49]) – für alle drei Klassifikationen (ENETs, UICC und Scarpa et al.) der pNET vergleichbar.

Unterschiede finden sich dabei bei den drei Klassifikationen in der Behandlung lokalisierter Erkrankungen. Köppel et al. empfehlen für lokalisierte Tumore der T-Gruppe 3 (bezogen auf die Klassifikation der ENETs) neben der Resektion noch weitere systemische Therapien.

Die T-Gruppe 3 wird allerdings sehr heterogen definiert. Bei Scarpa et al. sind die Tumore weiterhin auf das Pankreas beschränkt, aber größer 4 cm. Bei der ENETs-Klassifikation können bereits Gallenwege, Duodenum und das peripankreatische Fettgewebe infiltriert sein. Dagegen liegt bei der UICC schon ein infiltrierender Tumor vor, der nur die Gefäße noch nicht miterfasst hat. In größeren Studien sollte validiert werden, welcher Klassifikation den Vorzug gegeben werden soll und welche Therapieempfehlung bei diesen Tumoren gelten.

Die Auswertungen wurden insgesamt erschwert durch die retrospektive Betrachtungsweise. Einige der Patienten waren zum Zeitpunkt der Erhebung bereits verstorben. Des Weiteren bestand eine Schwierigkeit darin, dass die Patienten zum Teil nur zur Diagnostik und erweiterten Therapie in das Universitätsklinikum Regensburg kamen und anschließend heimatnah betreut wurden. Beim Vorstellungszeitpunkt mancher Patienten waren zum Teil noch andere Klassifikationsschemata und terminologische Einteilungen aktuell. Die Terminologie neuroendokriner Tumoren selbst wurde in der Literatur sehr uneinheitlich gehandhabt und noch immer wurde das Synonym „Karzinoid“ verwendet, das 2000 von der WHO-Gruppe in neuroendokriner Tumor abgeändert wurde. So war es im Vergleich zu anderen Studie gelegentlich schwer ersichtlich, ob „Inselzelltumoren“ den „Karzinoiden“ zugehörig betrachtet wurden. Eine große Studie von Modlin et al. von 2003 [19] zeigte zum Beispiel „Karzinoide“ aller Lokalisation, wobei neuroendokrine Tumore des Pankreas weitgehend bereits bei Eintrag in das SEER-

Register ausgeschlossen wurden, da sie als „Inselzelltumoren“ in eine andere Verschlüsselungsgruppe aufgeführt wurden.

Mit der neuen TNM-Klassifikation versuchte man nun einen weltweiten Konsensus zu finden, um die Tumore in Zukunft besser erfassen zu können. Durch die nun abweichenden TNM-Klassifikationen durch die ENETS und UICC wurden allerdings erneut Unstimmigkeiten in die weitere Handhabung gebracht.

Je mehr Studien nun für die Validierung dieser Klassifikation erfolgen, desto besser wird man neuroendokrine Tumore und ihre Prognose verstehen können und die Patienten in dieser Hinsicht darüber informieren können. Auch wird sich zeigen, welcher TNM-Klassifikation man den Vorrang geben kann.

## **5. Zusammenfassung**

Im Zeitraum von 1992 bis 2008 wurden am Universitätsklinikum Regensburg 252 Patienten mit NET vorstellig. Davon hatten 47 Patienten einen NET im Pankreas, 24 einen im Magen und 7 einen im Duodenum. Nach Ausschluss von 11 Patienten aufgrund fehlender Verlaufsdaten wurden die Tumoren der verschiedenen Lokalisationen nach der TNM-Klassifikation untergliedert und bezüglich Symptomatik, Diagnostik, Therapie, Pathologie und Follow-up untersucht.

In der Gruppe der pNET fanden sich 28 funktionell inaktive und 13 funktionell aktive Tumore (10 Insulinome, 1 Gastrinom, 1 Glukagonom, 1 Serotoninproduzierender Tumor (mit Karzinoid-Syndrom)). Bei duodenalen NET fand sich ein weiterer funktionell aktiver Tumor (Gastrinom), neben 6 funktionell inaktiven. In der Gruppe der gastralen NET waren 16 NET vom ECL-Typ 1 und 3 NET vom ECL-Typ 3. Diese heterogene Verteilung entspricht den Angaben in der Literatur.

Die Daten zeigen, dass Tumore des Pankreas mit den gängigen diagnostischen Methoden erst in einem fortgeschrittenen Stadium festgestellt wurden. Funktionell aktive Tumore wie Insulinome fielen durch ihre typische Symptomatik zu einem früheren Zeitpunkt auf. Tumore im Magen oder Duodenum wurden häufig zufällig endoskopisch diagnostiziert.

In den vorliegenden Daten konnte tendenziell bestätigt werden, dass eine komplette Resektion die Überlebenszeit verlängerte. Es konnten bei der Heterogenität der verwendeten systemischen und lokalen Verfahren keine Überlebensvorteile oder –unterschiede ermittelt werden. Dabei befanden sich einige dieser therapeutischen Verfahren noch in laufenden Studien. Durch präzise Diagnostik und Therapie war es bei vielen Patienten möglich, eine dauerhafte Heilung zu erzielen.

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die Anwendung der 2006 erstmals publizierten TNM-Klassifikation nach einer Konsensusmeinung mit der Modifikation, dass auch klinisch erhobene Daten in die Klassifikation Eingang erhielten. Untergeordnet wurde außerdem die WHO-Einteilung von 2000 angewendet. Wegen der geringen Fallzahl konnten keine Aussagen über signifikante Überlebensunterschiede zwischen

den einzelnen Stadien der TNM-Klassifikation und in Hinblick auf Prognosefaktoren, die Einfluss auf das Überleben haben, erfolgen. Allerdings zeigten sich besonders für das Stadium IV ein tendenziell kürzeres medianes Überleben.

Die Daten sollen eine Bestandsaufnahme für das Universitätsklinikum Regensburg darstellen und dieses Patientenkollektiv mit denen anderer Arbeitsgruppen vergleichen. Dabei konnten die in der Literatur angegebenen Ergebnisse zum großen Teil auch in vorliegendem Kollektiv bestätigt werden. Erschwert wurde die Auswertung durch die Heterogenität der Gruppen und die zum Teil zu kurzen Überwachungszeiträume.

## 6. Verzeichnisse

### 6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Symptome bei Erstdiagnose funktionell inaktiver pNET, unterteilt nach der Stadieneinteilung der ENETS von 2006 .....	24
Abbildung 2:	Stammbaum in der Kasuistik für funktionell aktive NET (Insulinom) .....	41
Abbildung 3:	Hauterscheinung der Patientin der Kasuistik (Glukagonom) .....	47
Abbildung 4:	Hauterscheinung der Patientin der Kasuistik (Glukagonom) .....	47
Abbildung 5:	Symptome bei Erstdiagnose bei gastralen NET, unterteilt nach der Stadieneinteilung der ENETS von 2006 .....	55
Abbildung 6:	Symptome bei Erstdiagnose funktionell inaktiver duodenaler NET, unterteilt nach der Stadieneinteilung der ENETS von 2006 .....	64
Abbildung 7:	Bildgebung mittels SRS, Patient mit pNET mit hepatischen und ossären Filiae .....	87
Abbildung 8:	Bildgebung mittels PET-CT, Patient mit pNET mit hepatischen und ossären Filiae .....	88

### 6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Symptomatik bei funktionell aktiven NET [1, 2, 24-26] .....	4
Tabelle 2:	(Fortsetzung zu Tabelle 1) Symptomatik bei funktionell aktiven NET [1, 2, 24-26] .....	5
Tabelle 3:	Einige Tumormarker zum biochemischen Nachweis und zur Verlaufskontrolle bei NET [1, 3, 24, 25, 27] .....	6
Tabelle 4:	Lokalisationen der NET mit Unterteilung nach Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose .....	16
Tabelle 5:	TNM-Klassifikation (der ENETS von 2006) der funktionell inaktiven NET des Pankreas .....	22
Tabelle 6:	WHO-Klassifikation (2000) der funktionell inaktiven NET des Pankreas, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006) .....	23
Tabelle 7:	Angaben zum Alter bei ED sowie zur Geschlechterverteilung funktionell inaktiver pNET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006) .....	23



Tabelle 8:	Diagnostik - Bildgebende Verfahren - funktionell inaktiver pNET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006).....	25
Tabelle 9:	(Fortsetzung zu Tabelle 8) Diagnostik - Bildgebende Verfahren - funktionell inaktiver pNET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006).....	26
Tabelle 10:	Zusammenfassung der Therapie bei funktionell inaktiven pNET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006).....	28
Tabelle 11:	(Fortsetzung zu Tabelle 10) Zusammenfassung der Therapie bei funktionell inaktiven pNET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006) ....	29
Tabelle 12:	Radiopeptidtherapie im Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Regensburg (funktionell inaktive pNET).....	31
Tabelle 13:	Pathologie funktionell inaktiver NET des Pankreas, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006).....	33
Tabelle 14:	Follow-up der Patienten mit funktionell inaktiven pNET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006), der Grading-Einteilung der ENETS (2006) und der WHO-Klassifikation (2000).....	34
Tabelle 15:	Angaben zum Alter bei ED, zur Geschlechterverteilung und zur Einteilung in die WHO-Klassifikation funktionell aktiver pNET (Insulinome), unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006).....	35
Tabelle 16:	Diagnostik – Laborchemische Parameter und bildgebende Verfahren – funktionell aktiver pNET (Insulinom), unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006).....	37
Tabelle 17:	Therapie und Pathologie funktionell aktiver pNET (Insulinome), unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006).....	38
Tabelle 18:	Follow-up der Patienten mit Insulinom, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006), der Grading-Einteilung der ENETS (2006) und der WHO-Klassifikation (2000).....	39
Tabelle 19:	TNM-Klassifikation (der ENETS von 2006) der NET des Magens.....	53
Tabelle 20:	WHO-Klassifikation (2000) der NET des Magens, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006).....	54
Tabelle 21:	Einteilung nach gastralen NET Typ 1 und 3, unterteilt nach dem Geschlecht und der TNM-Klassifikation der ENETS (2006).....	54

Tabelle 22:	Angaben zum Alter sowie zur Geschlechterverteilung gastraler NET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006).....	55
Tabelle 23:	Diagnostik - Bildgebende Verfahren – gastraler NET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006).....	56
Tabelle 24:	(Fortsetzung zu Tabelle 23) Diagnostik - Bildgebende Verfahren – gastraler NET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006).....	57
Tabelle 25:	Zusammenfassung der Therapie bei gastralen NET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006).....	59
Tabelle 26:	Pathologie gastraler NET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006).....	61
Tabelle 27:	Follow-up der Patienten mit gastralen NET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006), der Grading-Einteilung der ENETS (2006), der WHO-Klassifikation (2000) und der Typeneinteilung.....	62
Tabelle 28:	TNM-Klassifikation (der ENETS von 2006) der funktionell inaktiven NET des Duodenums.....	63
Tabelle 29:	WHO-Klassifikation (2000) der funktionell inaktiven NET des Duodenums, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006).....	63
Tabelle 30:	Angaben zum Alter bei ED sowie zur Geschlechterverteilung funktionell inaktiver NET des Duodenums, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006).....	64
Tabelle 31:	Diagnostik - Bildgebende Verfahren – funktionell inaktiver NET des Duodenums, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006).....	65
Tabelle 32:	Zusammenfassung der Therapie bei funktionell inaktiven NET des Duodenums, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006).....	66
Tabelle 33:	Pathologie funktionell inaktiver NET des Duodenums, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006).....	67
Tabelle 34:	Follow-up der Patienten mit funktionell inaktiven duodenalen NET, unterteilt nach der TNM-Klassifikation der ENETS (2006), der Grading-Einteilung der ENETS (2006) und der WHO-Klassifikation (2000).....	68
Tabelle 35:	Sensitivität einiger ausgewählter bildgebender Verfahren in anderen Studien....	82
Tabelle 36:	(Fortsetzung zu Tabelle 35) Sensitivität einiger ausgewählter bildgebender Verfahren in anderen Studien.....	83

Tabelle 37:	Übersichtstabelle zur Biotherapie, über NET des Pankreas, Magens und Duodenum im Patientenkollektiv der Universitätsklinik Regensburg .....	95
Tabelle 38:	Übersicht über Studien, die retrospektiv die TNM-Klassifikation der ENETS (2006) und die WHO-Klassifikation (2000) untersuchten.....	100
Tabelle 39:	(Fortsetzung zu Tabelle 38) Übersicht über Studien, die retrospektiv die TNM-Klassifikation der ENETS (2006) und die WHO-Klassifikation (2000) untersuchten .....	101
Tabelle 40:	WHO-Einteilung (2000) der NET des Magens [9, 10].....	125
Tabelle 41:	WHO-Einteilung (2000) der NET des Duodenum und proximalen Jejunums [10].....	126
Tabelle 42:	WHO-Einteilung (2004) der NET des Pankreas [9, 10] .....	126
Tabelle 43:	TNM-Klassifikation der ENETS (2006) für NET des Magens [12].....	127
Tabelle 44:	TNM-Klassifikation der ENETS (2006) für NET des Duodenum, der Ampulle und des prox. Jejunums [12] .....	127
Tabelle 45:	TNM-Klassifikation der ENETS (2006) für NET des Pankreas [12] .....	128
Tabelle 46:	Grading für NET der ENETS für Vorder-, Mittel- und Hinterdarm [12, 13] ....	128
Tabelle 47:	TNM-Klassifikation der UICC (2010) für NET des Magens [15].....	129
Tabelle 48:	TNM-Klassifikation der UICC (2010) für NET des Dünndarms (Karzinoid) [15].....	130
Tabelle 49:	TNM-Klassifikation der UICC (2010) für NET des Pankreas [15].....	130
Tabelle 50:	TNM-Klassifikation von Scarpa et al. (2010) für NET des Pankreas [55].....	131
Tabelle 51:	Vorschlag für die Einteilung gastroenteropankreatischer NET in 3 Behandlungsgruppen .....	132
Tabelle 52:	Überblick über einige noch laufenden Studien für die Multi-Targeted-Therapy .....	134
Tabelle 53:	(Fortsetzung zu Tabelle 52) Überblick über einige noch laufenden Studien für die Multi-Targeted-Therapy .....	135

### 6.3 Abkürzungsverzeichnis

A	Angioinvasion
A.	Arterie
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AFP	Alpha-Fetoprotein
APUD	Amine Precursor Uptake and Decarboxylation, Bezeichnung für endokrin wirksame Zellen außerhalb von endokrinen Organen in den Epithelien. Alle Zellen entstammen der Neuralleiste. Nicht alle endokrinen Zellen nehmen Amine auf, so dass die Bezeichnung diffuses neuroendokrines System bevorzugt wurde.
Angiographie	Angiographie des Pankreas (Pankreaskopf = A. gastroduodenalis, A. pancreatica dorsalis, A. pancreatico-duodenalis inferior, A. mesenterica superior; Pankreaskörper = A. pancreatica dorsalis, A. lienalis; Pankreasschwanz = A. lienalis)
Angiographie (Leber)	Angiographie der Leberarterie
BAO	basal acid output
Bq	Becquerel
B-Symptomatik	Fieber ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ), massiver Nachtschweiß (nasse Haare, großflächig durchnässter Pyjama), Gewichtsverlust (ungewollt, mehr als 10% in sechs Monaten)
BT	Biotherapie
CAG	chronisch atrophische Gastritis
CCT	Computertomographie des Schädels
Chr. A	Chromogranin A
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
CRP	C-reaktives Protein
CT-KM	Computertomographie mit Kontrastmittel
CUP	Cancer of Unknown Primary
D.	Ductus

DNES	Diffuses neuroendokrines System
DOTATOC	(DOTA(0)-Phe(1)-Tyr(3))octreotid oder Edotreotid
ECL	Enterochromaffin-like Cell
ED	Erstdiagnose
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society (Gegründet am 11.03.2004 In Frankfurt am Main)
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
EUS	Endoskopischer Ultraschall
5-FU	5-Fluoruracil
Gastro.	Gastroskopie
GEP-NET	Gastroenteropankreatische Neuroendokrine Tumore
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (auch Alanin-Aminotransferase, ALT)
GRH/GhRH	Growth hormone releasing Hormone
HGH	Human Growth Hormone
5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure = 5-OH-Indolessigsäure
HPF	High power field
i.m.	Intramuskulär
J/J.	Jahre
JÜR	Jahresüberlebensrate
Kap.-Endo	Kapselendoskopie
Ki-67-Antigen	Ki-67 oder MKI67 (Antigen aus dem MKI67 Gen) Ein Protein, das zur Markierung von sich teilenden menschlichen Zellen geeignet ist. Während der Interphase, kann es im Inneren des Zellkerns gefunden werden. Zur Zeit der Mitose ist ein Großteil auf die Oberfläche des Chromosoms verlagert.
KM	Kontrastmittel
KÖF	Körperoberfläche
LK	Lymphknoten/Peritonealkarzinose
MEN	Multiple endokrine Neoplasie (MEN-1 Syndrom = Wermer-Syndrom)
MIB1	Antikörper gegen Ki-67-Antigen

MIBG	Metaiodbenzylguanidin / Abkürzung für $^{131}\text{I}$ -/ $^{123}\text{I}$ -MIBG-Szintigraphie
$^{131}\text{I}$ / $^{123}\text{I}$ -MIBG	Metaiodbenzylguanidin mit Iod-Isotop markiert
MIBG-Szintigraphie	Gabe von MIBG- $^{131}\text{I}$ -/ $^{123}\text{I}$
Mo	Monate
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Kernspintomographie des Abdomens
MRT (Schädel)	Kernspintomographie des Schädels
n	Anzahl und prozentuelle Verteilung
NEK	Neuroendokrines Karzinom
NET	Neuroendokriner Tumor
NSD	Nebenschilddrüse
NSE	Neuronenspezifische Enolase
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OP	Resektion des Tumors / Nachweis des Tumors durch Operation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET (Ga)	Positronen-Emissions-Tomographie mit $^{68}\text{Ga}$ Gallium-DOTATOC-(DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotid)
PET (FDG)	Positronen-Emissions-Tomographie mit $^{18}\text{F}$ -FDG ( $^{18}\text{F}$ -2-Deoxy-2-Fluor-D-Glukose)
pNET	pankreatische NET
PRRT	Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie
R	Resektion, R0 ohne Rest, R1 makroskopisch kein Rest, R2 mikroskopisch und makroskopisch Rest
RITA	Radiothermoablation
Röntgen (Th)	Röntgenbild des Thorax (a.p./p.a.)
RPT	Radiopeptidtherapie
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SPECT	Single Photon Emission Computer Tomography (dt. Einzelphotonen-Emissions-Tomographie)

SRS	Somatostatinrezeptor-Szintigraphie mit <sup>111</sup> Indium – markierten Somatostatin
SSR/SSTR	Somatostatinsubrezeptortyp
St.	Stadium
STH	Somatotropes Hormon
Syn.	Synonym
TNM	Tumor / Nodes (Lymphknoten) / Metastasen
UICC	Union internationale contre le cancer (Internationale Vereinigung gegen Krebs, gegründet 1933)
US	Abdomensonographie
USA	United States of America
V.	Vene
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid (Peptidhormon aus 28 Aminosäuren, im Duodenum gebildet, wirkt als Neurotransmitter / -modulator im ZNS und im parasympathischen Nervensystem)
Vmtl.	Vermutlich
Yttr.	Yttrium
WDHA	Water Diarrhea Hypokalemia Achlorhydria
WHO	World Health Organisation
z.B.	Zum Beispiel
ZES	Zollinger-Ellison-Syndrom

## 7. Literaturverzeichnis

1. Tumorzentrum München (Prof. Dr. med. B. Göke, Prof. Dr. med. H. Fürst), *MANUAL, Endokrine Tumoren*. 2008, W. Zuckschwerdt Verlag: München, Wien, New York. S. 115-189.
2. Turaga KK, Kvols LK, *Recent Progress in the Understanding, Diagnosis and Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors*. CA - A Cancer Journal for Clinicians, 2011. 61: S. 113-132.
3. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker R, Chaplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzniewski P, Sundin A, *Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours*. Lancet Oncology, 2008. 9: S. 61-72.
4. Kargas W, *Molekulare und klinische Genetik neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltrakts*. Onkologe, 2004. 10: S. 580-587.
5. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, Goede A, Caplin M, Öberg K, Reubi JC, Nilsson O, Delle Fave G, Ruzniewski P, Ahlman H, Wiedenmann B, *Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumours (A Consensus Statement on Behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS))*. Neuroendocrinology, 2004. 80: S. 394-424.
6. Schmitt-Gräff A, Nitschke R, Wiedenmann B, *Gastroenteropankreatische neuroendokrine/endokrine Tumoren (Aktuelle pathologisch-diagnostische Sicht)*. Pathologe, 2001. 22: S. 105-113.
7. Symmers WS, *Systemic pathology - the endocrine system (Rode J, Bishop AE: endocrine tumours of the pancreas)*. 3ed., 1996, Verlag Churchill Livingstone: Edinburgh. S. 255-256.
8. Klöppel G, Dege K, Remmele W, Kapran Y, Tuzlali S, Modlin IM, *Siegfried Oberndorfer: A tribute to his work and life between Munich, Kiel, Geneva, and Istanbul*. Virchows Archiv, 2007. 451(1): S. 3-7.
9. Klöppel G, Anlauf M, Lüttges J, *Klassifikation und Pathologie der neuroendokrinen Tumoren des Magen-Darm-Trakts und Pankreas*. Onkologe, 2004. 10: S. 570-579.
10. Klöppel G, *Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts*. Pathologe, 2003. 24: S. 287-296.
11. Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS, *The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement*. Virchows Archiv, 2010. 456: S. 595-597.
12. Rindi G, Klöppel G, Ahlman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol A-M, Nilsson O,



- Perren A, Scarpa A, Scoazec J-Y, Wiedenmann B, *TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system*. Virchows Archiv, 2006. 449: S. 395-401.
13. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol A-M, Nilsson O, Perren A, Scarpa J-Y, Wiedenmann B, *TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system*. Virchows Archiv, 2007. 451: S. 757-762.
  14. Pape U-F, Jann H, Müller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, Koch M, Röcken C, Rindi G, Wiedenmann B, *Prognostic Relevance of a Novel TNM Classification System for Upper Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors*. Cancer, 2008. 113(2): S. 256-265.
  15. Wittekind C, Meyer H-J, *TNM-Klassifikation maligner Tumoren (UICC - International Union Against Cancer)*. 7ed., 2010, Wiley-vch Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim. S. 89-93, S. 122-125.
  16. Hemminki K, Li X, *Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden*. Cancer, 2001. 92: S. 2204-2210.
  17. Levi F, Te V-C, Randimbison L, Rindi G, La Vecchia C, *Epidemiology of carcinoid neoplasms in Vaud, Switzerland, 1974-97*. British Journal of Cancer, 2000. 83: S. 952-955.
  18. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijnen ML und Taal BG, *Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients*. Annals of Oncology, 2001. 12: S. 1295-1300.
  19. Modlin IM, Lye KD, Kidd M, *A 5-Decade Analysis of 13,715 Carcinoid Tumors*. Cancer, 2003. 97(4): S. 934-959.
  20. Pape UF, Berndt U, Müller-Nordhorn J, Böhmig M, Roll S, Koch M, Willich SN, Wiedenmann B, *Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours*. Endocrine-Related Cancer, 2008. 15: S. 1083-1097.
  21. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M., Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, Di Fonzo M, Tornatore V, Milione M, Angeletti S et al, *Prognostic factors and survival in endocrine tumour patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization*. Endocrine-Related Cancer, 2005. 12: S. 1083-1092.
  22. Soga J, *Early-Stage Carcinoids of the Gastrointestinal Tract: An Analysis of 1914 Reported Cases*. . Cancer, 2004. 103(8): S. 1587-1595.
  23. Plöckinger U, Wiedenmann B, *Leitlinien GEP-NET des Charité Campus Virchow-Klinikum*. 2007: S. 1-22.

24. Plöckinger U, *Neuroendokrine gastrointestinale Tumoren*. 2007, International Medical Publishers: London, Boston. S. 18-121.
25. Arnold R, Badihian T, Krusche S, Brabant G, *Neuroendokrine Tumoren (Klinik, biochemische Diagnostik und natürlicher Verlauf)*. Onkologe, 2004. 10: S. 560-569.
26. Pape UF, Böhmig M, Tiling N, Wiedenmann B, *Diagnostik und Therapie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumore aus internistischer Sicht*. Onkologe, 2000. 6: S. 624-633.
27. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB, *The Diagnosis and Medical Management of Advanced Neuroendocrine Tumors*. Endocrine Reviews, 2004. 25(3): S. 458-511.
28. Modlin IM, Latich I, Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Chan AK, *Gastrointestinal Carcinoids: The Evolution of Diagnostic Strategies*. Journal of Clinical Gastroenterology, 2006. 40(7): S. 572-582.
29. Amthauer H, Ruf J, Rösch T, Ricke J, *Bildgebung bei neuroendokrinen Tumoren (Ultraschall, CT- und MRT-Diagnostik)*. Onkologe, 2004. 10: S. 588-597.
30. Baum RP, Hofmann M, *Nuklearmedizinische Diagnostik neuroendokriner Tumoren*. Onkologe, 2004. 10: S. 598-610.
31. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, McNicol AM, Reed N, Sutton R, Thakker R, Aylwin S, Breen D, Britton K, Buchanan K, Corie P, Gillams A, Lewington V, McCance D, Meeran K, Watkinson A: UKNETwork for Neuroendocrine Tumours, *Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours*. Gut, 2005. 54: S. 1-16.
32. Metz DC, Jensen RT, *Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic Endocrine Tumors*. Gastroenterology, 2008. 135(5): S. 1469-1492.
33. Auernhammer CJ, Spitzweg C, Heinemann V, Göke B, *Medikamentöse Therapie bei metastasierten neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems*. Internist, 2012. 53: S. 167-176.
34. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R, *Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group*. Journal of Clinical Oncology, 2009. 27(28): S. 4656-4663.
35. Modlin IM, Latich I, Mark K, Zikusoka M, Geeta E, *Therapeutic Options for Gastrointestinal Carcinoids*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2006. 4: S. 526-547.
36. Panzuto F, Di Fonzo M, Iannicelli E, Sciuto R, Maini CL, Capurso G, Milione M, Cattaruzza MS, Falconi M, David V, Ziparo V, Pederzoli P, Bordi C, Delle Fave G, *Long-term clinical*

- outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. Annals of Oncology, 2005. 17(3): S. 461-466.*
37. Manfredi S, Pagenault M, de Lajarte-Thirouard AS, Bretagne JF, *Type 1 and 2 gastric carcinoid tumors: long-term follow-up of the efficacy of treatment with a slow-release somatostatin analogue. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2006. 19(11): S. 1021-1025.*
  38. Strosberg JR, Cheema A, Kvols LK, *A Review of Systemic and Liver-Directed Therapies for Metastatic Neuroendocrine Tumors of the Gastroenteropancreatic Tract. Cancer Control Journal, 2011. 18(2): S. 127-137.*
  39. Heintges T, Erhardt A, Wenning M, Häussinger D, *Pegyliertes (PEG-) Interferon. Deutsches Ärzteblatt, 2001. 98(4): S. 182-184.*
  40. Baum RP, Söldner J, Schmücking M, Niesen A, *Peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie (PRRT) neuroendokriner Tumoren. Onkologe, 2004. 10: S. 1098-1110.*
  41. Fazio N, Cinieri S, Lorizzo K, Squadroni M, Orlando L, Spada F, Maiello E, Bodei L, Paganelli G, Delle Fave G, de Braud F, *Biological targeted therapies in patients with advanced enteropancreatic neuroendocrine carcinomas. Cancer Treatment Reviews, 2010. 36(3): S.87-94.*
  42. Auernhammer CJ, Göke B, *Therapeutic strategies for advanced neuroendocrine carcinomas of jejunum/ileum and pancreatic origin. Gut, 2011. 60: S. 1009-1021.*
  43. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, Fisher G, Jaffe D, Haller DG, Ellis LM, Benedetti JK, Bergsland EK, Hobday TJ, Van Cutsem E, Pingpank J, Oberg K, Cohen SJ, Posner MC, Yao JC, *Future Directions in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Consensus Report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor Clinical Trials Planning Meeting. Journal of Clinical Oncology, 2011. 29(7): S. 934-943.*
  44. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, Ahrar K, Wallace MJ, Madoff DC, McRae SE, Hicks ME, Rao S, Vauthey JN, Ajani JA, Yao JC, *Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. Cancer, 2005. 104(8): S. 1590-1602.*
  45. Ho AS, Picus J, Darcy MD, Tan B, Gould JE, Pilgram TK, Brown DB, *Long-Term Outcome After Chemoembolization and Embolization of Hepatic Metastatic Lesions from Neuroendocrine Tumors. American Journal of Roentgenology, 2007. 188: S. 1201-1207.*
  46. Strosberg JR, Choi J, Cantor AB, Kvols LK, *Selective hepatic artery embolization for treatment of patients with metastatic carcinoid and pancreatic endocrine tumors. Cancer Control Journal, 2006. 13(1): S. 72-78.*

47. Tomassetti P, Migliori M, Campana D, Brocchi E, Piscitelli L, Salomone T, Corinaldesi R, *Basis for treatment of functioning neuroendocrine tumours*. Digestive and Liver Disease, 2004. 36(1): S. 35-41.
48. Pigorsch SU, Molls M, Grosu AL, *Strahlentherapie neuroendokriner Tumoren*. Onkologe, 2004. 10: S. 1092-1097.
49. Klöppel G, *Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms*. Endocrine-Related Cancer, 2011. 18: S. 1-16.
50. Fottner C, Weber MM, *Neuroendokine Neoplasien des Gastrointestinaltrakts (Klassifikation, Klinik und Diagnose)*. Internist, 2012. 53: S. 131-144.
51. Burkitt MD, *Review article: pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2006. 24: S. 1305-1320.
52. Bektas H, Länger F, Piso P, Werner U, Musholt TJ, Lehner F, Becker T, Klempnauer J, *Neuroendokrine Tumore des Magens - Chirurgische Therapie und Prognose*. Chirurg, 2002. 70: S. 331-335.
53. Klöppel G, Perren A, Heitz PU, *The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors. The WHO classification*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2004. 1014: S. 13-27.
54. Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, Öberg K, Eriksson B, *Prognostic Factors and Survival in 324 Patients with Pancreatic*. Endocrine Clinical Cancer Research, 2008. 14(23): S. 7798-7803.
55. Fischer L, Kleeff J, Esposito I, Hinz U, Zimmermann A, Friess H, Büchler MW, *Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas*. British Journal of Surgery, 2008. 95: S. 627-635.
56. La Rosa S, Kiersy C, Uccella S, Dainese L, Albarello L, Sonzogni A, Doglioni C, Capella C, Solcia E, *Improved histologic and clinicopathologic criteria for prognostic evaluation of pancreatic endocrine tumors*. Human Pathology, 2009. 40: S. 30-40.
57. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, Beghelli S, Boninsegna L, Bettini R, Panzuto F, Pederzoli P, Delle Fave G, Falconi M, *Pancreatic endocrine tumors: Improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients*. Modern Pathology, 2010. 23: S. 824-833.
58. Pape UF, Böhmig M, Berndt U, Tiling N, Wiedenmann B, Plöckinger U, *Survival and Clinical Outcome of Patients with Neuroendocrine Tumors of the Gastroenteropancreatic Tract in a German Referral Center*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2004. 1014: S. 222-233.

59. Madeira I, Terris B, Voss M, Denys A, Sauvanet A, Flejou JF, Vilgrain V, Belghiti J, Bernades P, Ruszniewski P, *Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area*. Gut, 1998. 43: S. 422-427.
60. Onaitis MW, Kirshborn PM, Hayward TZ, Quayle FJ, Feldman JM, Selgler HF, Tyler DS, *Gastrointestinal Carcinoids: Characterization by Site of Origin and Hormone Production*. . Annals of Surgery, 2000. 232(4): S. 549-556.
61. Liu H, Zhang S-Z, Wu Y-L, Fang H-Q, Li J-T, Sheng H-W, Wang Y, *Diagnosis and surgical treatment of pancreatic endocrine tumors in 36 patients: a single-center report*. Chinese Medical Journal, 2007. 120(17): S. 1487-1490.
62. Gimm O, Dralle H, *Chirurgische Therapie neuroendokriner Tumoren von Pankreas, Magen und Duodenum*. Onkologe, 2004. 10: S. 1042-1053.
63. Modlin IM, Lye KD, Kidd M, *A 50-Year Analysis of 562 Gastric Carcinoids: Small Tumor or Larger Problem?* American Journal of Gastroenterology, 2003: S. 23-32.
64. Borch K, Ahrén B, Ahlman H, Falkmer S, Granérus G, Grimelius L, *Gastric Carcinoids: Biologic Behavior and Prognosis After Differentiated Treatment in Relation to Type*. Annals of Surgery, 2005. 242: S. 64-73.
65. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD, *Current Status of Gastrointestinal Carcinoids*. Gastroenterology, 2005. 128: S. 1717-1751.
66. Modlin IM, Lye KD, Kidd M, *Carcinoid tumors of the stomach*. Surgical Oncology, 2003. 12: S. 153-172.
67. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR, *Neuroendocrine tumours*. Endocrine-Related Cancer, 2004. 11: S. 1-18.
68. Levy AD, Taylor LD, Abbott RM, Sobin LH, *Duodenal Carcinoids*. Radiology, 2005. 237: S. 967-972.
69. Remmele W, *Pathologie, Endokrine Organe (Band 4)*. 2. Auflage. 1997, Springer: Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Budapest; Hongkong; London; Mailand; Paris; SantaClara; Singapur; Tokio. S. 665-678.
70. Reznick RH, *CT/MRI of neuroendocrine tumours*. Cancer Imaging, 2006. 6: S. 163-177.
71. Zimmer T, Ziegler K, Bäder M, Fett U, Hamm B, Riecken EO, Wiedenmann B, *Localisation of neuroendocrine tumours of the upper gastrointestinal tract*. Gut, 1994. 35: S. 471-475.
72. Panzuto F, Falconi M, Nasoni S, Angeletti S, Moretti A, Bezzi M, Gualdi G, Poletti E, Sciuto R, Festa A, Scopinaro F, Corleto VD, Bordi C, Pederzoli P, Delle Fave G, *Staging of digestive endocrine tumours using helical computed tomography and somatostatin receptor scintigraphy*. Annals of Oncology, 2003. 14: S. 586-591.

73. Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, Daou D, Faraggi M, Petegnief Y, Mignon M, le Guludec D, *Clinical Impact of Somatostatin Receptor Scintigraphy in the Management of Patients with Neuroendocrine Gastroenteropancreatic Tumors*. The Journal of Nuclear Medicine, 1997. 38(6): S. 853-838.
74. Levy AD, Sobin LH, *From the Archives of the AFIP, Gastrointestinal Carcinoids: Imaging Features with Clinicopathologic Comparison*. RadioGraphics, 2007. 27: S. 237-257.
75. Orlefors H, Sundin A, Garske U, Juhlin C, Oberg K, Skogseid B, Langstrom B, Bergstrom M, Eriksson B, *Whole-Body (11)C-5-Hydroxytryptophan Positron Emission Tomography as a Universal Imaging Technique for Neuroendocrine Tumors: Comparison with Somatostatin Receptor Scintigraphy and Computed Tomography*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2005. 90(6): S. 3392-3400.
76. Hodul PJ, Strosberg JR, Kvols LK, *Aggressive Surgical Resection in the Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: When is it Indicated?* Cancer Control Journal, 2008. 15(4): S. 314-321.
77. di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Carnaghi C, Somma L, Zilembo N, di Leo A, *Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group*. Cancer, 1996. 77: S. 402-408.
78. Garland J, Buscombe JR, Bouvier C, Bouloux P, Chapman MH, Chow AC, Reynolds N, Caplin ME, *Sandostatin LAR (long-acting octreotide acetate) for malignant carcinoid syndrome: a 3-year experience*. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2003. 17: S. 437-444.
79. Janson ET, Oberg K, *Long-term management of the carcinoid syndrome. Treatment with octreotide alone and in combination with alpha-interferon*. Acta Oncologica, 1993. 32: S. 225-229.
80. Saltz L, Trochanowski B, Buckley M, Heffernan B, Niedzwiecki D, Tao Y, Kelsen D, *Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors*. Cancer, 1993. 72: S. 244-248.
81. Nilsson O, Kölby L, Wängberg B, Wigander A, Billig H, William-Olsson L, Fjälling M, Forssell-Aronsson E, Ahlman H, *Comparative studies on the expression of somatostatin receptor subtypes, outcome of octreotide scintigraphy and response to octreotide treatment in patients with carcinoid tumours*. British Journal of Cancer, 1998. 77: S. 632-663.
82. O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, Werneau JL, Bouché O, Catus F, Blumberg J, Ruszniewski P, *Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance*. . Cancer, 2000. 88: S. 770-776.

83. Strosberg J, Kvols L, *Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*. World Journal of Gastroenterology, 2010. 16(24): S. 2963-2970.
84. Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Charnsangavej C, Yeung SJ, Hess K, Ng C, Abbruzzese JL, Ajani JA, *Targeting Vascular Endothelial Growth Factor in Advanced Carcinoid Tumor: A Random Assignment Phase II Study of Depot Octreotide With Bevacizumab and Pegylated Interferon Alfa-2b*. Journal of Clinical Oncology, 2008. 26(8): S. 1316-1323.
85. [http:// www.charite.de/hges/php/documents/SOM230PasireotideBasketprotokoll\\_CSOM230D2203\\_.pdf](http://www.charite.de/hges/php/documents/SOM230PasireotideBasketprotokoll_CSOM230D2203_.pdf)
86. <http://www.charite.de/hges/php/documents/Clarinet.pdf>
87. [http://www.charite.de/hges/php/documents/SOM230Pasireotide\\_CSOM230C2303\\_.pdf](http://www.charite.de/hges/php/documents/SOM230Pasireotide_CSOM230C2303_.pdf)
88. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Merkow RP, Tomlinson JS, Stewart AK, Ko CY, Talamonti MS, *Application of the Pancreatic Adenocarcinoma Staging System to Pancreatic Neuroendocrine Tumors*. Journal of the American College of Surgeons, 2007. 205(4): S. 558-563.
89. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00510068> oder <http://ClinicalTrials.gov; identifier: NCT00510068>
90. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Cutsem EV, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EGE, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Öberg K, *Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors*. The New England Journal of Medicine, 2011. 364: S. 514-523.
91. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00412061> oder <http://ClinicalTrials.gov; identifier: NCT00412061>
92. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00942682> oder <http://ClinicalTrials.gov; identifier: NCT00942682>
93. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00607113> oder <http://ClinicalTrials.gov; identifier: NCT00607113>
94. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00843531> oder <http://ClinicalTrials.gov; identifier: NCT00843531>
95. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00569127> oder <http://ClinicalTrials.gov; identifier: NCT00569127>
96. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00137774> oder <http://ClinicalTrials.gov; identifier: NCT00137774>

97. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00398320> oder <http://ClinicalTrials.gov>;  
identifier: NCT00398320
98. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00227617> oder <http://ClinicalTrials.gov>;  
identifier: NCT00227617
99. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, Bergsland E, Stuart K, Tye L, Huang X, Li JZ, Baum CM, Fuchs CS, *Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors*. Journal of Clinical Oncology, 2008. 26(20): S. 3403-3410.
100. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00428597> oder <http://ClinicalTrials.gov>;  
identifier: NCT00428597
101. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01024387> oder <http://ClinicalTrials.gov>;  
identifier: NCT01024387
102. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00781911> oder <http://ClinicalTrials.gov>;  
identifier: NCT00781911
103. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00610129> oder <http://ClinicalTrials.gov>;  
identifier: NCT00610129



## 8. Anhang

### 8.1 Klassifikationen

<b>Tabelle 40: WHO-Einteilung (2000) der NET des Magens [9, 10]</b>	
Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des Magens	
1.	<p>Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor (synonym auch Karzinoid):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Benignes Verhalten: funktionell inaktiv, beschränkt auf Mukosa/Submukosa, nicht angioinvasiv, Größe <math>\leq 1\text{cm}</math> ECL-Zell-Tumor des Korpus/Fundus (meist multipel) mit chronischer atrophischer Gastritis (CAG) oder MEN-1-Syndrom Serotoninpositiver oder (sehr selten) gastrinpositiver Tumor</li> <li>- Benignes oder niedrig malignes Verhalten (fragliche Dignität): funktionell inaktiv, beschränkt auf Mukosa/Submukosa, ohne oder mit Angioinvasion, Größe <math>&gt; 1\text{-}2\text{cm}</math> ECL-Zell-Tumor mit CAG oder MEN-1-Syndrom oder sporadisch Serotoninpositiver oder (sehr selten) gastrinpositiver Tumor</li> </ul>
2.	<p>Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom (synonym auch malignes Karzinoid):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niedrig malignes Verhalten: Invasion der Lamina muscularis propria und darüber hinaus, oder mit Metastasen, Größe <math>&gt; 2\text{cm}</math> Funktionell inaktiv: meist sporadisches ECL-Zell-Karzinom, selten bei CAG/MEN-1 oder mit Serotonin- oder Gastrinpositivität Funktionell aktiv mit serotoninpositivem Karzinom (atypischem Karzinoidsyndrom) oder gastrinpositivem Karzinom (Gastrinom)</li> </ul>
3.	<p>Niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hoch malignes Verhalten</li> </ul>

<b>Tabelle 41: WHO-Einteilung (2000) der NET des Duodenums und proximalen Jejunums [10]</b>	
Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des Duodenum und proximalen Jejunum	
1.	<p>Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor (synonym auch Karzinoid):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Benignes Verhalten: funktionell inaktiv, beschränkt auf Mukosa/Submukosa, nicht angioinvasiv, Größe <math>\leq 1\text{cm}</math> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gastrinpositiver Tumor (proximales Duodenum)</li> <li>Serotoninpositiver Tumor</li> <li>Gangliozytisches Paragangliom (beliebige Größe und Ausdehnung; periampullär)</li> </ul> </li> <li>- Benignes oder niedrig malignes Verhalten (fragliche Dignität): funktionell inaktiv, beschränkt auf Mukosa/Submukosa, ohne oder mit Angioinvasion, Größe <math>&gt; 1\text{-}2\text{cm}</math> <ul style="list-style-type: none"> <li>Funktionell aktiver gastrinpositiver Tumor (Gastrinom), sporadisch oder MEN-1-assoziiert</li> <li>Funktionell inaktiver somatostatinpositiver Tumor (Ampulla Vateri) mit oder ohne Neurofibromatose Typ I</li> <li>Funktionell inaktiver serotoninpositiver Tumor</li> </ul> </li> </ul>
2.	<p>Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom (synonym auch malignes Karzinoid):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niedrig malignes Verhalten: Invasion der Lamina muscularis propria und darüber hinaus, oder mit Metastasen <ul style="list-style-type: none"> <li>Funktionell aktives gastrinpositives Karzinom (Gastrinom), sporadisch oder MEN-1-assoziiert</li> <li>Funktionell inaktives somatostatinpositives Karzinom (Ampulla Vateri) mit oder ohne Neurofibromatose Typ I</li> <li>Funktionell inaktives oder aktives (mit Karzinoidsyndrom) Karzinom</li> <li>Malignes gangliozytisches Paragangliom</li> </ul> </li> </ul>
3.	<p>Niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hoch malignes Verhalten</li> </ul>

<b>Tabelle 42: WHO-Einteilung (2004) der NET des Pankreas [9, 10]</b>	
Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des Pankreas	
1.	<p>Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor (synonym auch Karzinoid):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Benignes Verhalten: beschränkt auf Pankreas, Größe <math>&lt; 2\text{cm}</math>, nicht angioinvasiv, 2 Mitosen/HPF und <math>\leq 2\%</math> Ki-67-positiver Zellen <ul style="list-style-type: none"> <li>Funktionell aktiv: Insulinom</li> <li>Funktionell inaktiv</li> </ul> </li> <li>- Benignes oder niedrig malignes Verhalten (fragliche Dignität): beschränkt auf Pankreas, Größe <math>\geq 2\text{cm}</math>, <math>&gt; 2</math> Mitosen/HPF, <math>&gt; 2\%</math> Ki-67-positive Zellen oder angioinvasiv <ul style="list-style-type: none"> <li>Funktionell aktiv: Gastrinom, Insulinom, VIPom, Glukagonom, Somatostatinom oder ektopisches hormonell-induziertes Syndrom</li> <li>Funktionell inaktiv</li> </ul> </li> </ul>
2.	<p>Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom (synonym auch malignes Karzinoid):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niedrig malignes Verhalten: Invasion angrenzender Organe und/oder Metastasen <ul style="list-style-type: none"> <li>Funktionell aktiv: Gastrinom, Insulinom, Glukagonom, VIPom, Somatostatinom oder ektopisches hormonell-induziertes Syndrom</li> <li>Funktionell inaktiv</li> </ul> </li> </ul>
3.	<p>Niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hoch malignes Verhalten</li> </ul>

<b>Tabelle 43: TNM-Klassifikation der ENETS (2006) für NET des Magens [12]</b>			
T – Primärtumor	(bei jedem T kann ein (m) für multiple Tumore hinzugefügt werden)		
T <sub>x</sub>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T <sub>0</sub>	Kein Anhalt für Primärtumor		
T <sub>is</sub>	In situ Tumor / Dysplasie (< 0,5cm im Durchmesser)		
T <sub>1</sub>	Tumor infiltriert die Lamina propria oder submucosa und ist ≤ 1cm im Durchmesser		
T <sub>2</sub>	Tumor infiltriert die Lamina muscularis propria or Subserosa oder ist > 1cm im Durchmesser		
T <sub>3</sub>	Tumor infiltriert die Serosa		
T <sub>4</sub>	Tumor infiltriert angrenzende Strukturen		
N – Regionale Lymphknoten			
N <sub>x</sub>	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N <sub>0</sub>	Keine regionalen Lymphknoten beteiligt		
N <sub>1</sub>	Regionale Lymphknoten beteiligt		
M – Fernmetastasen			
M <sub>x</sub>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden		
M <sub>0</sub>	Keine Fernmetastasen		
M <sub>1</sub>	Fernmetastasen		
Stadien			
Stadium 0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIa	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIb	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIIa	T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIIb	Jedes T	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M <sub>1</sub>

<b>Tabelle 44: TNM-Klassifikation der ENETS (2006) für NET des Duodenums, der Ampulle und des prox. Jejunums [12]</b>			
T – Primärtumor	(bei jedem T kann ein (m) für multiple Tumore hinzugefügt werden)		
T <sub>x</sub>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T <sub>0</sub>	Kein Anhalt für Primärtumor		
T <sub>1</sub>	Tumor infiltriert die Mucosa oder Submucosa und ist ≤ 1cm im Durchmesser		
T <sub>2</sub>	Tumor infiltriert die Lamina muscularis propria oder ist > 1cm im Durchmesser		
T <sub>3</sub>	Tumor infiltriert das Pankreas oder das Retroperitoneum		
T <sub>4</sub>	Tumor infiltriert das Peritoneum oder andere Organe		
N – Regionale Lymphknoten			
N <sub>x</sub>	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N <sub>0</sub>	Keine regionalen Lymphknoten beteiligt		
N <sub>1</sub>	Regionale Lymphknoten beteiligt		
M – Fernmetastasen			
M <sub>x</sub>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden		
M <sub>0</sub>	Keine Fernmetastasen		
M <sub>1</sub>	Fernmetastasen		

Stadien			
Stadium I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIa	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIb	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIIa	T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIIb	Jedes T	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M <sub>1</sub>

**Tabelle 45: TNM-Klassifikation der ENETS (2006) für NET des Pankreas [12]**

T – Primärtumor	(bei jedem T kann ein (m) für multiple Tumore hinzugefügt werden)		
T <sub>x</sub>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T <sub>0</sub>	Kein Anhalt für Primärtumor		
T <sub>1</sub>	Tumor begrenzt auf das Pankreas und < 2cm im Durchmesser		
T <sub>2</sub>	Tumor begrenzt auf das Pankreas und 2-4cm im Durchmesser		
T <sub>3</sub>	Tumor begrenzt auf das Pankreas und > 4cm im Durchmesser oder Infiltration von Duodenum, Ductus choledochus, peripankreatischem Gewebe		
T <sub>4</sub>	Tumor infiltriert angrenzende Organe (Magen, Milz, Kolon und Nebennieren) oder Infiltration großer Blutgefäße (Trunkus coeliacus oder A. mesenterica superior)		
N – Regionale Lymphknoten			
N <sub>x</sub>	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N <sub>0</sub>	Keine regionalen Lymphknoten beteiligt		
N <sub>1</sub>	Regionale Lymphknoten beteiligt		
M – Fernmetastasen			
M <sub>x</sub>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden		
M <sub>0</sub>	Keine Fernmetastasen		
M <sub>1</sub>	Fernmetastasen		
Stadien			
Stadium I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIa	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIb	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIIa	T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIIb	Jedes T	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M <sub>1</sub>

**Tabelle 46: Grading für NET der ENETS für Vorder-, Mittel- und Hinterdarm [12, 13]**

Grade	Anzahl der Mitosen (10 HPF = high power field = 2mm <sup>2</sup> , mindestens 40 Felder (bei 40facher Vergrößerung) in Bereichen höchster mitotischer Dichte befunden)	Ki-67 index (%) (MIB1 Antikörper; % von 2.000 Tumorzellen in Bereichen höchster Proliferationsaktivität (nuclear labeling))	
G <sub>1</sub>	<2	≤2	Gut differenziert
G <sub>2</sub>	2-20	3-20	Mäßig differenziert
G <sub>3</sub>	>20	>20	Gering differenziert

<b>Tabelle 47: TNM-Klassifikation der UICC (2010) für NET des Magens [15]</b>			
T – Primärtumor	(bei jedem T kann ein (m) für multiple Tumore hinzugefügt werden)		
T <sub>x</sub>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T <sub>0</sub>	Kein Anhalt für Primärtumor		
T <sub>is</sub>	In situ Tumor / Dysplasie (< 0,5mm im Durchmesser)		
T <sub>1</sub>	Tumor auf die Mukosa beschränkt und 0,5mm oder mehr, aber nicht mehr als 1cm in größter Ausdehnung, oder Infiltration der Submukosa und nicht mehr als 1cm in größter Ausdehnung		
T <sub>2</sub>	Tumor infiltriert Muscularis propria oder misst mehr als 1cm in der größten Ausdehnung		
T <sub>3</sub>	Tumor infiltriert Subserosa		
T <sub>4</sub>	Tumor perforiert viszerales Peritoneum (Serosa) oder infiltriert andere Organe/Strukturen		
N – Regionale Lymphknoten			
N <sub>x</sub>	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N <sub>0</sub>	Keine regionalen Lymphknoten beteiligt		
N <sub>1</sub>	Regionale Lymphknoten beteiligt		
M – Fernmetastasen			
M <sub>x</sub>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden		
M <sub>0</sub>	Keine Fernmetastasen		
M <sub>1</sub>	Fernmetastasen		
Stadien			
Stadium 0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIa	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIb	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIIa	T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIIb	Jedes T	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M <sub>1</sub>

<b>Tabelle 48: TNM-Klassifikation der UICC (2010) für NET des Dünndarms (Karzinoid) [15]</b>			
T – Primärtumor	(bei jedem T kann ein (m) für multiple Tumore hinzugefügt werden)		
T <sub>x</sub>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T <sub>0</sub>	Kein Anhalt für Primärtumor		
T <sub>1</sub>	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa und 1cm oder weniger in größter Ausdehnung		
T <sub>2</sub>	Tumor infiltriert Muscularis propria oder mehr als 1cm in größter Ausdehnung		
T <sub>3</sub>	Tumor des Jejunums oder Ileums infiltriert Subserosa Tumor des Duodenums oder der Ampulle infiltriert Pankreas oder Retroperitoneum		
T <sub>4</sub>	Tumor perforiert viscerales Peritoneum (Serosa) oder infiltriert andere Organe oder benachbarte Strukturen		
N – Regionale Lymphknoten			
N <sub>x</sub>	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N <sub>0</sub>	Keine regionalen Lymphknoten beteiligt		
N <sub>1</sub>	Regionale Lymphknoten beteiligt		
M – Fernmetastasen			
M <sub>x</sub>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden		
M <sub>0</sub>	Keine Fernmetastasen		
M <sub>1</sub>	Fernmetastasen		
Stadien			
Stadium I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIa	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIb	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIIa	T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIIb	Jedes T	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M <sub>1</sub>

<b>Tabelle 49: TNM-Klassifikation der UICC (2010) für NET des Pankreas [15]</b>	
T – Primärtumor	(bei jedem T kann ein (m) für multiple Tumore hinzugefügt werden)
T <sub>x</sub>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T <sub>0</sub>	Kein Anhalt für Primärtumor
T <sub>1</sub>	Limitiert auf das Pankreas mit einer Größe ≤ 2cm
T <sub>2</sub>	Limitiert auf das Pankreas mit einer Größe > 2 cm
T <sub>3</sub>	Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior
T <sub>4</sub>	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior
N – Regionale Lymphknoten	
N <sub>x</sub>	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N <sub>0</sub>	Keine regionalen Lymphknoten beteiligt
N <sub>1</sub>	Regionale Lymphknoten beteiligt
M – Fernmetastasen	
M <sub>x</sub>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M <sub>0</sub>	Keine Fernmetastasen
M <sub>1</sub>	Fernmetastasen

Stadien			
Stadium Ia	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium Ib	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIa	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIb	T <sub>1</sub> - T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium III	T <sub>4</sub>	Jedes N	M <sub>0</sub>
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M <sub>1</sub>

**Tabelle 50: TNM-Klassifikation von Scarpa et al. (2010) für NET des Pankreas [57]**

T – Primärtumor	(bei jedem T kann ein (m) für multiple Tumore hinzugefügt werden)		
T <sub>x</sub>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T <sub>0</sub>	Kein Anhalte für Primärtumor		
T <sub>1</sub>	Limitiert auf das Pankreas mit einer Größe < 2cm		
T <sub>2</sub>	Limitiert auf das Pankreas mit einer Größe 2-4 cm		
T <sub>3</sub>	Limitiert auf das Pankreas mit einer Größe > 4 cm		
T <sub>4</sub>	Tumorinvasion in jede angrenzende Struktur (Duodenum, Gallengänge und peripankreatisches Fettgewebe eingeschlossen)		
N – Regionale Lymphknoten			
N <sub>x</sub>	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N <sub>0</sub>	Keine regionalen Lymphknoten beteiligt		
N <sub>1</sub>	Regionale Lymphknoten beteiligt		
M – Fernmetastasen			
M <sub>x</sub>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden		
M <sub>0</sub>	Keine Fernmetastasen		
M <sub>1</sub>	Fernmetastasen		
Stadien			
Stadium I	T <sub>1</sub> /T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium II	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium III	T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	Jedes T	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M <sub>1</sub>

<b>Tabelle 51: Vorschlag für die Einteilung gastroenteropankreatischer NET in 3 Behandlungsgruppen nach ENETS</b> <b>w.T. = weitere Therapie wie z.B. Biotherapie oder Chemotherapie</b>				
Prognose	Histologie	Proliferationsgrad	Stadium	Mögliche Therapie
<b>Lokalisierter Tumor</b>				
Sehr geringes Risiko für Metastasen (f. M.)	Gut differenziert	G <sub>1</sub>	T <sub>1</sub>	Endoskopische Resektion
Geringes Risiko f. M.	Gut differenziert	G <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	Resektion
Intermediäres Risiko f. M.	Gut differenziert	G <sub>2</sub>	T <sub>1</sub>	Resektion
Hohes Risiko f. M.	Gut differenziert	G <sub>1</sub> /G <sub>2</sub>	T <sub>2</sub>	Resektion
Hohes Risiko f. M.	Schlecht differenziert	G <sub>3</sub>	T <sub>1</sub> / T <sub>2</sub> / T <sub>3</sub>	Resektion + w.T.
<b>Lymphknotenmetastasen</b>				
Langsames Wachstum	Gut differenziert	G <sub>1</sub>	T <sub>1</sub> / T <sub>2</sub> / T <sub>3</sub> N <sub>1</sub>	Resektion
Intermediäres Wachstum	Gut differenziert	G <sub>2</sub>	T <sub>1</sub> / T <sub>2</sub> / T <sub>3</sub> N <sub>1</sub>	Resektion + w.T.
Schnelles Wachstum	Schlecht differenziert	G <sub>3</sub>	T <sub>1</sub> / T <sub>2</sub> / T <sub>3</sub> N <sub>1</sub>	Resektion + w.T.
<b>Lymphknoten- und Fernmetastasen</b>				
Langsames Wachstum	Gut differenziert	G <sub>1</sub>	Jedes T N <sub>1</sub> M <sub>1</sub>	Resektion + w.T.
Intermediäres Wachstum	Gut differenziert	G <sub>2</sub>	Jedes T N <sub>1</sub> M <sub>1</sub>	Resektion + w.T.
Schnelles Wachstum	Schlecht differenziert	G <sub>3</sub>	Jedes T N <sub>1</sub> M <sub>1</sub>	Chemotherapie



## 8.2 Definitionen

### 48/72-Stunden-Fasten-Test [1, 25, 26]

Für ein Insulinom misst man zunächst nüchtern Blutglukose und Insulin. Wenn der Quotient  $\text{Insulin/Glukose} > 0,3$  (Einheit Glucose mg/dl und Insulin mU/l) beträgt, leitet man stationär eine 48-72-stündige Nahrungskarenz ein und entnimmt alle 4 Stunden Blut zur Bestimmung von Glukose, Insulin und C-Peptid. Bei einem Abfall des Blutglukosespiegels auf 60mg/dl werden die Blutentnahmen auf 1-2h verkürzt. Fällt der Wert des Blutglukosespiegels unter 50 mg/dl (2,8 mmol/l) und treten Hypoglykämiesymptome auf, kann der Test abgebrochen werden. Ein Abfall der Glucose zeigt sich bei 80% der Patienten innerhalb der ersten 24h. Der Test ist positiv, wenn der Wert für Insulin dabei über 6mU/l ( $> 36 \text{ pmol/l}$ ) liegt. Die Diagnose bestätigt 96% der Patienten. Der Test kann außerdem mit einem Glukagon-Test (Glukagongabe von 1mg i.v.) kombiniert werden. Dabei ist ein Unterschied der Glukosekonzentration von  $> 25\text{mg/dl}$  beweisend für ein Insulinom.

### Sekretintest [1, 25, 26]

Beweisend für ein Gastrinom sind ein Serumgastrinspiegel von  $> 1000 \text{ pg/ml}$  und ein saurer Magensaft ( $\text{pH} < 2$ ) oder ein hoher BAO (basal acid output;  $> 10\text{-}15 \text{ mmol HCl/Stunde}$  bei Patienten ohne Magenresektion). Liegen die Werte des Serumgastrins bei  $100\text{-}1000 \text{ pg/ml}$  kann ein Sekretintest durchgeführt werden. Eine Woche vor dem Test behandelt man nur mehr durch kurz wirksame H<sub>2</sub>-Blocker. Man beginnt morgens mit 2 Blutentnahmen im Abstand von 15min und appliziert dann Sekretin in einer Dosierung von 1 KE/kg innerhalb von 30sek. i.v.. Weitere Blutentnahmen erfolgen nach 2, 5, 15 und 30 min. Bei Basalwerten bei  $100\text{-}500 \text{ pg/ml}$  muss der Wert für Gastrin innerhalb von 10 min um 100% ansteigen, damit der Test positiv ausfällt. Der Test ist bei 87% aller Patienten mit ZES positiv. In zweifelhaften Fällen kann ein positiver Calcium-Infusions-Test, bei dem das Gastrin auf  $> 395 \text{ pg/ml}$  stimuliert wird, das Ergebnis bestätigen. Dieser Test ist bei 56% der Patienten mit ZES positiv.

### 7.3 Studienergebnisse der Multi-Targeted-Therapy

Tabelle 52: Überblick über einige noch laufenden Studien für die Multi-Targeted-Therapy			
Substanz	Studienart, Tumorlokalisation	Ergebnis	Quelle
Temsirolimus	Phase II Studie bei fortgeschrittenem NET	Tumorantwortrate: 5,6% Progressfreies Intervall: median 6 Monate	[32, 38, 42]
Everolimus	Phase II Studie bei fortgeschrittenem NET	Tumorantwortrate: ca. 20% Progressfreies Intervall: median 15 Monate	[32, 38, 42]
Everolimus	Phase III-Studie, fortgeschrittenen pNET 207 Patienten = Everolimus (10mg/Tag) 203 Patienten = Placebo.	Progressfreies Intervall: Everolimus = median 11 Monate, Placebo = 4,6 Monate (signifikant) Nach 18 Monaten waren 34% der Patienten mit einer Therapie mit Everolimus am Leben und nur 9% der Patienten, die ein Placebo erhielten [34].	[89, 90]
Everolimus + Octreotid LAR	Phase III Studie fortgeschrittene Gastrointestinalen NET 216 Patienten = Everolimus (10mg/Tag) + Octreotid LAR (30mg/Monat) 213 Patienten = Placebo + Octreotid LAR (30mg/Monat)	Vorläufig: Progressionsfreies Intervall: Everolimus + Octreotid = median 16,4 Monate, Placebo + Octreotid = median 11,3 Monate.	[42, 91]
Sorafenib + Everolimus	Laufende Phase II Studie, Neuroendokrines Karzinom (NEC)	Noch ausstehend	[42, 92]
Bevacizumab + Everolimus	Laufende Phase II Studie, Neuroendokrines Karzinom (NEC)	Noch ausstehend	[42, 93]
Erlotinib and Everolimus	Laufende Phase II Studie, Neuroendokrines Karzinom (NEC)	Noch ausstehend	[42, 94]
Bevacizumab + Octreotid LAR ↔ Octreotid LAR + Interferon α	Phase III Studie (prospektiv) Fortgeschrittene gastrointestinale NET	Noch ausstehend	[42, 95]

<b>Tabelle 53: (Fortsetzung zu Tabelle 52) Überblick über einige noch laufenden Studien für die Multi-Targeted-Therapy</b>			
Temozolomid + Bevacizumab	Laufende Phase II Studie, Neuroendokrines Karzinom (NEC)	Noch ausstehend	[42, 96]
CAPOX + Bevacizumab	Laufende Phase II Studie, Neuroendokrines Karzinom (NEC)	Noch ausstehend	[42, 97]
FOLFOX + Bevacizumab	Laufende Phase II Studie, Neuroendokrines Karzinom (NEC)	Noch ausstehend	[42, 98]
Bevacizumab ↔ pegyliertes Interferon	Phase II- Studie Fortgeschrittene gastrointestinale NET (44 Patienten)	nach 18 Wochen bei Bevacizumab eine Progressionsrate von 95% im Vergleich zu pegiliertem Interferon von 68%	[38]
Sunitinib	pNET und Karzinoide (Phase II-Studie von 2 Kohorten)	Objektive Tumorantwort: pNET 16,7%, Karzinoide 2,4% Stabile Tumorerkrankung: pNET 68%, Karzinoide 83% Progressfreies Intervall: pNET median 7,7 Monate, Karzinoide median 10,2 Monate	[99]
	pNEC (prospective Phase III Studie) mit tgl. 37.5 mg Sunitinib oder Placebo.	Progressionsfreies Intervall mit Sunitinib 11,4 Monate gegen 5,5 Monate bei Placebo	[38, 42, 100]
Monoklonale AK gegen IGF-IR AMG479	Laufende Phase II Studie, Neuroendokrines Karzinom (NEC)	Noch ausstehend	[42, 101]
Gegen IMC-A12	Laufende Phase II Studie, Neuroendokrines Karzinom (NEC)	Noch ausstehend	[42, 102]
Gegen MK-0646	Laufende Phase II Studie, Neuroendokrines Karzinom (NEC)	Noch ausstehend	[42, 103]

### **Danksagung**

Danken möchte ich Frau PD Dr. med. Endlicher sowie Herrn Dr. med. Hahn für die Vergabe des Themas, die engagierte Betreuung und die unermüdliche Hilfsbereitschaft.

Auch danke ich besonders den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und der Abteilung der Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Regensburg für die kooperative Zusammenarbeit.

Für die moralische Unterstützung, die unaufhörliche Motivation und das Interesse an meiner Arbeit danke ich meinen Eltern, meinen Geschwistern und meinen Freunden von Herzen. Insbesondere bei Dr. med. Claudia Fischer möchte ich mich in diesem Zusammenhang bedanken.